

**DAS HYPOPLASTISCHE LINKSHERZSYNDROM
- MORPHOLOGISCHE UND KLINISCHE ASPEKTE**

Hermann Breitenladner

Disbui. München

1988



Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. M. Eder

DAS HYPOPLASTISCHE LINKSHERZSYNDROM
-MORPHOLOGISCHE UND KLINISCHE ASPEKTE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hermann Breitenladner
aus
Burghausen
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Remberger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	29.3.1988

Meiner Familie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Begriffsdefinition	1
1.2. Wichtige Zeitpunkte der embryonalen Herzentwicklung	2
1.3. Untersuchungsmaterial und Untersuchungsmethodik	4
2. Morphologische Aspekte	8
2.1. Makroskopisch-pathologische Befunde	8
2.2. Histologisch-pathologische Befunde	16
2.2.1. Normaler Aufbau des Endokards	16
2.2.2. Die Endokardfibroelastose	17
2.2.2.1. Allgemeine Befunde	17
2.2.2.2. Spezielle histologische Befunde unserer untersuchten Fälle	19
2.2.3. Das Myokard	22
2.2.4. Klappenveränderungen	24
2.2.5. Gefäße und Sinusoide	26
2.3. Assoziierte Mißbildungen	29
3. Klinische Aspekte	34
3.1. Untersuchungsgut	34
3.2. Alter der Eltern	34
3.3. Geburtenhäufigkeit und Geburtszeitpunkt	36
3.4. Geburtsgewicht	37
3.5. Klinische Symptomatik	38
3.6. Schwangerschaftsverlauf und Erkrankungen während der Schwangerschaft	38
3.7. EKG	43
3.8. Röntgenbefund, Herzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie	43
3.9. Prognose und Therapie	47
4. Diskussion	50

	Seite
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis	80
7. Anhang	96

1. Einleitung

1.1. Begriffsdefinition

1952 prägte Lev (1952) den Ausdruck "hypoplasia of the aortic tract complexes" zur Charakterisierung angeborener Herzfehler, die in einer Hypoplasie der linken Herzkammer, einer hypoplastischen Aorta ascendens, einem hypoplastischen Aortenbogen, einer Aortenklappenatresie kombiniert mit einer Mitralklappenatresie oder -stenose bestanden.

Das gleiche Phänomen wurde später von Noonan und Nadas (1958) als "hypoplastic left heart syndrome" bezeichnet.

Sinha et al. (1968) schlugen eine Einteilung des Hypoplastischen Linksherzsyndroms in vier verschiedene Typen vor, wobei sie als Zuordnungskriterium die Atresie bzw. die Hypoplasie der Aorten- und Mitralklappe verwandten.

- Typ I: Aorten- mit Mitralatresie
- Typ II: Aortenatresie mit Mitralstenose
- Typ III: Aortenstenose mit Mitralstenose
- Typ IV: Mitralatresie mit Aortenstenose

Die vorliegende Arbeit orientiert sich ausschließlich an der oben erwähnten Einteilung nach Sinha et al. (1968).

Der Begriff "Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)" wird heute von Bankl (1977) in Anlehnung an die Definition von Lev (1952), Noonan und Nadas (1958) und Sinha et al. (1968) wie folgt definiert:

"Hypoplastic left heart syndrome includes a group of closely related cardiac anomalies characterized by underdevelopment of the left cardiac chambers, atresia or stenosis of the aortic and/or

the mitral orifices, and hypoplasia of the aorta."

1.2. Wichtige Zeitpunkte der embryonalen Herzentwicklung

Alle größeren Organe und Organsysteme werden zwischen der 4. und 12. Schwangerschaftswoche angelegt. Man bezeichnet diese Zeit als Organogenese. Bei der Herzentwicklung, die zwischen der 3. und 7. Woche erfolgt, entsteht zuerst zwischen Entoderm und visceralem Mesoderm auf beiden Seiten der Embryonalanlage ein Endokardschlauch (Langman, 1980). Beim Schluß des Darmrohres vereinigen sich beide Herzanlagen in der Mittellinie zu einem einzelnen Endokardschlauch. Dieser wird umhüllt vom Myoepikardmantel, der das Material für die Herzmuskulatur und für die Epikardschicht enthält. Nach weiteren Umformungen besteht der in der Perikardhöhle liegende Herzschauch schließlich aus dem Endokard, dem Myokard und dem Epikard (Langman, 1980). In diesem Entwicklungsstadium ist der Embryo etwa 23 Tage alt und etwa 2,2 mm lang. Das Herz beginnt zu schlagen. Da der Herzschauch rascher wächst als die Perikardhöhle, kommt es zur Bildung der Herzscheife, deren absteigender Schenkel den embryonalen Ventrikel bildet, der den embryonalen Kreislauf antreibt und sich später zum linken Ventrikel des fertigen Herzens entwickelt. An den absteigenden Schenkel schließt sich der einheitliche Vorhof und der Sinus venosus an. Aus dem aufsteigenden Schenkel der Herzscheife, Bulbus cordis genannt, entsteht der rechte Ventrikel, der Conus cordis und der Truncus arteriosus (Langman, 1980).

Im Herz eines 4 Wochen alten Embryos von 6 mm Länge sind damit bereits die wichtigsten Anlagen eines definitiven Herzens ausgebildet. (Abb. 1)

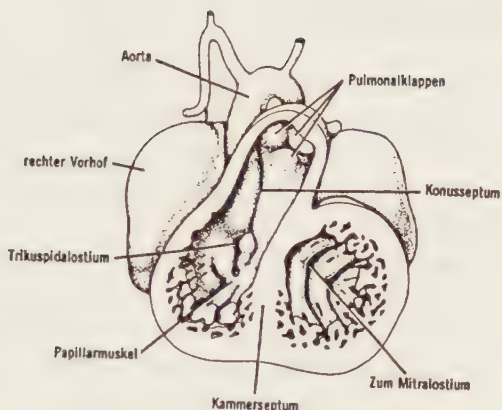


Abb. 1: Frontalschnitt durch das Herz eines
16-mm-Embryos (aus Langman, 1980)

Die Herzscheidewände werden zwischen dem 27. und 37. Entwicklungstag gebildet. In diesem Zeitraum wächst der Embryo von 5 mm auf etwa eine Länge von 16 - 17 mm heran (Langman, 1980).

Die Entwicklung der Atrioventrikularklappen erfolgt nach der Unterteilung des Atrioventrikularkanals in ein rechtes und linkes Ostium, also etwa im 10 - 12 mm Stadium des Embryos im Alter von 6 Wochen (Langman, 1980).

Die Semilunarklappen sind bei einem Embryo von 16 mm Länge bereits erkennbar und im Alter von 8 Wochen (Embryo von 40 mm Länge) praktisch voll ausgebildet (Langman, 1980).

1.3. Untersuchungsmaterial und Untersuchungsmethodik

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit "Hypoplastischen Linksherzen" im Sektionsgut des Pathologischen Instituts München von 1960 bis 1986 (Tab. 1). In diesem Zeitraum wurden insgesamt 24893 Sektionen durchgeführt.

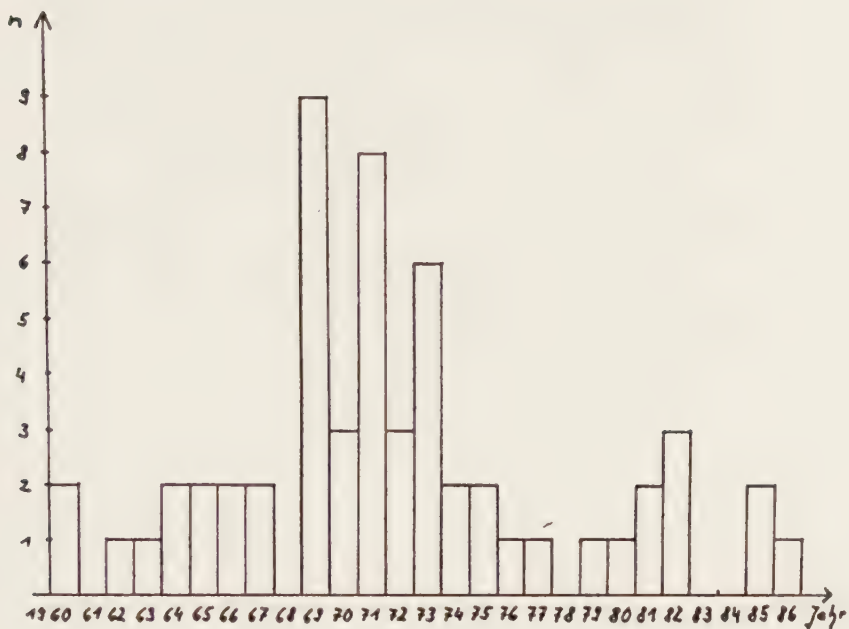
Erfast wurden 57 Fälle mit HLHS, die entsprechend der Einteilung nach Sinha et al. (1968) aufgegliedert wurden (Tab. 2). 39 der Patienten waren männlichen, 18 weiblichen Geschlechts (Tab. 3).

Von 37 der 57 Patienten konnte Einsicht in die Krankenblätter genommen werden.

Die Sektion der Thoraxorgane der Kinder erfolgte wie üblich durch einen beidseitigen Rippenschnitt, anschließend wurden die Thorax- zusammen mit den Halsorganen en-bloc reseziert. Die Sektion der einzelnen Gefäße und Herzräume erfolgte überwiegend in Blutstromrichtung. Die hypoplastischen Gefäße und Herzkammern wurden z.T. aber auch retrograd eröffnet.

Von allen entnommenen Gewebeproben wurden histologische Präparate angefertigt, d.h. die Gewebeproben wurden in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet, Schnitte von 8 - 12 μ angefertigt, auf Objektträger aufgezogen, entparaffiniert und mit den üblichen Routinefärbungen angefärbt (Hämatoxylin-Eosin, Elastica-van Gieson).

Alle angefertigten Myokardschnitte wurden histologisch untersucht und zwar 53 x linker Ventrikel, 44 x rechter Ventrikel, 6 x Septum, 43 x Endokard, 33 x Fibroelastose-Schicht und 14 x Herzklappen.



Tab. 1: Anzahl der hypoplastischen Linksherzen
in den einzelnen Jahren

Tab. 2 : Alle erfaßten Fälle mit HLHS

Abkürzungen: EF = Endokardfibroelastose,
oFO = offenes Foramen ovale, oDB = offener Ductus
Botalli, VHSD = Vorhof-Septum-Defekt, VSD =
Ventrikel-Septum-Defekt, MuMiß = Multiple Miß-
bildungen, m = männlich, w = weiblich, + = ja,
- = nein

	Nr.	m/w	Alter	EF	oFO	oDB	VHSD	VSD	MuMiß
Typ I	1	m	9d	+	+	+	-	-	+
	2	m	2d	+	-	-	+	-	-
	3	m	2d	-	-	+	-	-	-
	4	w	2d	-	+	+	-	-	-
	5	m	3d	+	-	+	+	-	-
	6	m	25d	-	-	+	+	-	-
	7	m	1d	-	-	+	+	-	+
	8	w	13d	-	+	+	-	-	+
	9	w	4d	-	-	+	+	-	-
	10	w	4d	+	-	+	+	-	-
Typ II	11	m	4M9d	+	+	+	-	-	-
	12	w	3d	+	+	+	-	-	-
	13	w	17d	+	+	+	+	-	-
	14	m	2d	+	+	+	-	-	-
	15	m	2d	+	-	+	-	-	-
	16	m	3d	+	+	+	-	-	-
	17	w	11d	+	+	+	-	+	+
	18	m	1od	+	+	+	-	-	-
	19	w	3d	+	+	+	-	-	-
	20	m	1d	-	+	-	-	-	+
	21	m	1od	+	-	+	+	-	-
	22	w	9d	+	+	+	+	-	-
	23	m	3d	+	+	+	-	-	-
	24	m	3d	+	+	+	-	-	-
	25	m	3d	+	+	+	-	-	-
	26	m	2d	-	+	+	-	-	+
	27	m	4d	-	-	+	+	-	-

	Nr.	m/w	Alter	EF	oFO	oDB	VHSD	VSD	MuMiB
Typ II	28	w	4d	+	+	+	-	-	+
	29	m	4d	+	+	+	-	-	-
	30	w	4d	+	+	+	-	-	-
	31	w	1d	+	-	+	-	-	-
	32	m	1d	-	+	+	-	-	-
Typ III	33	w	1d	+	+	+	+	+	+
	34	m	3d	+	+	+	-	-	-
	35	m	41d	-	-	-	-	-	+
	36	w	11d	-	+	-	-	-	-
	37	m	7Mon	-	-	-	+	-	-
	38	m	9Wo	+	-	+	-	-	-
	39	m	9d	+	+	+	-	-	-
	40	m	4d	+	+	+	-	-	-
	41	m	16d	+	+	+	-	-	-
	42	m	9d	-	-	+	+	-	+
	43	m	2d	+	+	+	-	-	-
	44	w	1d	-	-	+	-	+	+
	45	m	1od	-	+	+	+	+	-
	46	m	77d	-	-	+	-	+	-
	47	w	4d	-	-	+	-	+	-
	48	m	26d	-	+	+	-	+	+
	49	w	4d	-	-	+	-	-	-
	50	m	1od	+	+	+	-	-	-
	51	m	1od	+	+	+	-	-	-
	52	m	9d	+	+	+	-	-	-
	53	m	1d	-	-	+	+	-	+
	54	w	1d	-	+	+	-	-	+
Typ IV	55	m	11d	-	+	+	-	+	-
	56	m	3d	-	+	-	+	+	-
	57	w	6Mon	+	-	-	+	+	+

2. Morphologische Aspekte

2.1. Makroskopisch-pathologische Befunde

(Tab. 2 und 3)

Alle anatomischen Befunde wurden durch die Sektion bestätigt. Es fanden sich 10 Fälle von Aortenatresie mit Mitralatresie, 22 Fälle von Aortenatresie mit Mitralstenose, ebenfalls 22 Fälle von Aortenstenose mit Mitralstenose und 3 Fälle von Mitralatresie mit Aortenstenose (Tab. 2 und 3).

Tab. 3:

Typ	An-	m	w	EF	oFO	oDB	VHSD	VSD	MuMiß
	zahl								
I	10	6	4	4	3	9	6	0	3
II	22	14	8	18	18	21	4	1	4
III	22	16	6	10	13	19	5	6	7
IV	3	2	1	1	2	1	2	3	1

Typ I: Aortenklappenatresie mit Mitralatresie

Kennzeichnend für diese Fälle ist die Aortenklappenatresie mit Mitralatresie, manchmal einhergehend mit Schrumpfung, Verquellung, Verklumpung und Verwachsung der Klappentaschen. Bei allen der 10 aufgetretenen Fälle wurde ferner bei der Sektion eine Hypoplasie der Aorta ascendens nachgewiesen (Durchmesser zwischen 2 - 5 mm); (Abb. 2). Der linke Ventrikel ist dickwandig (5 - 10 mm), hat ein dementsprechend kleineres Volumen (die

Durchmesserangaben in den Sektionsprotokollen liegen zwischen 2 und 12 mm) und ist manchmal sogar nur als spaltförmiger Hohlraum in der Wand des hochgradig hypertrophischen und dilatierten rechten Ventrikels oder als Anhängsel nachweisbar. Der rechte Vorhof ist ebenfalls hypertrophisch. Der linke Vorhof ist meist kleiner als bei normalen Neugeborenenherzen. In 4 Fällen lag eine starke Hypoplasie des linken Vorhofes vor. Die Blutversorgung des fetalen Kreislaufs erfolgt über das meist offene Foramen ovale (Durchmesser zwischen bleistiftdurchgängig bis 12 x 10 mm) oder einen Vorhof-Septum-Defekt (Durchmesser zwischen 3 und 8 mm), einer weiten Arteria pulmonalis (Umfänge zwischen 12 und 32 mm) und den offenen Ductus Botalli (Umfänge zwischen 8 und 22 mm). Die Koronararterien werden retrograd über den offenen Ductus Botalli, den Aortenbogen und die hypoplastische Aorta ascendens versorgt (Abb. 2).

In 4 von 10 Fällen von Aortenatresie mit Mitralatresie trat eine Endokardfibroelastose auf (Abb. 2 und Tab. 3). Die rechte Herzkammer und der rechte Vorhof sind hypertrophisch und dilatiert, da allein der rechte Ventrikel die Versorgung des Pulmonal- und Systemkreislaufs sicherstellt. In 3 der 10 Fälle konnten außerdem multiple Mißbildungen festgestellt werden.

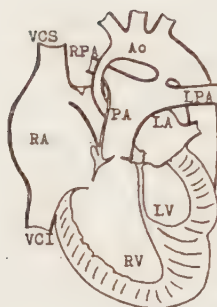


Abb. 2:

Schematische Darstellung des HLHS vom Typ I:
Aortenklappenatresie mit Mitralatresie

Typ II: Aortenatresie mit Mitralstenose (Abb. 3)

Die Aortenatresie mit Mitralstenose trat in 22 unserer 57 Fälle auf. Der linke Ventrikel ist hochgradig hypoplastisch. Dabei ist die Kammerwand sehr stark verdickt (Muskelstärke bis zu 1 cm). Der Ductus Botalli ist bei allen Patienten weit offen (Umfang 0,7 - 1,2 cm) und dilatiert. Das Foramen ovale ist in 18 unserer 22 Fälle offen (Größe zwischen 5 x 2 mm bis 6 x 4 mm), bei 4 Patienten war ein Vorhofseptumdefekt zu beobachten, einmal trat ein Ventrikelseptumdefekt auf. Zweimal konnten hypoplastische Koronararterien, dreimal eine Hypoplasie des linken Vorhofs beobachtet werden. Eine ausgeprägte Fibroelastose des Endokards im linken Ventrikel war achtzehnmal festzustellen. Der rechte Ventrikel war immer hypertrophisch und dilatiert.

Der Blutkreislauf des Fetus zirkuliert über das

offene Foramen ovale oder einen Vorhofseptumdefekt, einer erweiterten Arteria pulmonalis und dem offenen Ductus Botalli. Die Koronararterien werden wie bei Typ I retrograd über den offenen Ductus Botalli, den Aortenbogen und die hypoplastische Aorta ascendens versorgt (Abb. 3b).

Multiple Mißbildungen traten in 4 unserer 22 Fälle von Aortenatresie mit Mitralstenose auf.



Abb. 3 a

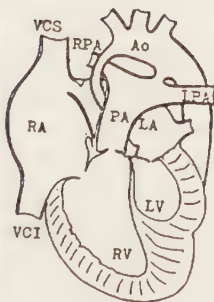


Abb. 3 b

Abb. 3 a: Hypoplasie des linken Ventrikels mit Fibroelastose des Endokards bei Fall-Nr. 14: Aortenklappenatresie mit Mitralstenose

Abb. 3 b: Schematische Darstellung des HLHS vom Typ II: Aortenklappenatresie mit Mitralstenose

Typ III: Aortenstenose mit Mitralstenose

Eine Aortenklappenstenose mit Mitralstenose fand sich in 22 Fällen (Abb. 4).

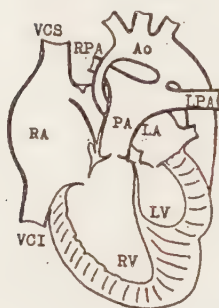


Abb. 4:
Schematische Darstellung
des HLHS vom Typ III:
Aortenstenose mit Mitral-
stenose

Die Erscheinungsformen der Mitralklappenstenose sind vielfältig. In unseren Fällen handelt es sich einmal um plumpe, mißgebildete, das Lumen stenosierende Mitralklappen mit stellenweise myxomatös aufgelockertem Klappenstroma (Fall 35), zum anderen um eine griffeldurchgängige Stenose der Mitralklappe mit erheblicher Verquellung der Schließungsränder und plumpen retrahierten Sehnenfäden (Fall 37). Einmal konnte eine Sklerose und Stenose der Aorten- und Mitralklappe (Fall 38), einmal regelrecht angelegte, aber verschmolzene Mitralsegel (Restlumen mit 1 - 2 mm Durchmesser) (Fall 39), zum anderen eine valvuläre Aorten- und Mitralstenose (Klappenumfang der Aorta 0,3 cm, Mitralis 0,5 cm) mit hochgradiger ödematöser Verdickung der Aortentaschen und der Mitralsegel (Fall 40) kombiniert mit einer Aortenklappenanomalie mit Anlage von nur 2 Taschenklappen beobachtet werden.

Die Angaben über die Ausprägung der Mitralklap-

penstenose reichen von griffeldurchgängig über Mitralklappenumfang von 0,5 cm bis zu Mitralis-klappenrestlumen von 1 - 2 mm. Das stenotische Aortenklappenostium ist meist nur noch 1 - 3 mm groß, in einem Fall wird der Aortenklappenumfang mit 0,3 cm angegeben.

Der linke Ventrikel ist in allen Fällen hochgradig hypoplastisch (reiskorngroß bis 1,3 x 0,5 cm). Dreizehnmal war das Foramen ovale nicht verschlossen, neunzehnmal konnte man einen offenen Ductus Botalli beobachten. In 10 unserer 22 Fälle von kombinierter Mitralklappen- und Aortenklappenstenose trat eine hochgradige Endokardfibroelastose des linken Ventrikels auf, der Ductus Botalli und das Foramen ovale (Durchmesser 5 mm) waren in diesen Fällen jeweils weit offen. Bei 12 dieser 22 Kinderherzen fand sich keine Endokardfibroelastose des linken Ventrikels, in 5 der 12 Fälle aber ein Ventrikelseptumdefekt mit Durchmesserangaben zwischen 2 und 18 mm (Tab. 2 und 3).

Der rechte Ventrikel war bei allen Fällen hypertrophisch und dilatiert. Die Blutversorgung des großen und kleinen Kreislaufs erfolgt bei den Fällen von Mitralklappenstenose mit Aortenstenose über den linken Ventrikel und die Aorta. Bei einem offenen Foramen ovale oder einem Vorhofseptumdefekt wird der Links-Rechts-Shunt verstärkt, da der Blutfluß in die linke Herzkammer durch die Mitralstenose behindert wird. Bei Aortenklappen- und Mitralklappenstenose werden die Koronararterien auch über den offenen Ductus Botalli und retrograd über die Aorta versorgt.

Multiple Mißbildungen traten in 7 unserer 22 Fälle von Aortenstenose mit Mitralstenose auf.

Typ IV: Mitralatresie mit Aortenstenose
(Abb. 5)

Dieser Typ mit einer völlig verschlossenen Mitralklappe und einer stenotischen Aortenklappe konnte in 3 Fällen beobachtet werden. Der linke Ventrikel ist immer hypoplastisch (Durchmesser zwischen 3 und 20 mm). In einem Fall trat zusätzlich eine Hypoplasie des linken Vorhofs auf.

Der Abgang der Koronararterien sowie der großen Gefäße aus dem Aortenbogen war in allen 3 Fällen regelrecht. Ein Vorhofseptumdefekt (Durchmesserangaben zwischen 6 und 10 mm) trat zweimal, ein Ventrikelseptumdefekt (Durchmesser zwischen 2 und 15 mm) dreimal auf.

Das Foramen ovale war in 2 Fällen, der Ductus Botalli in einem Fall weit offen. Die Arteria pulmonalis war zweimal hochgradig dilatiert (Durchmesser bis zu 14 mm).

Rechter Vorhof und rechter Ventrikel sind in starkem Maße hypertrophisch (Muskeldicke bis zu 14 mm, Trikuspidalumfang bis zu 9 cm) und dilatiert.

Die Blutversorgung des Systemkreislaufs erfolgt durch Blutfluß aus dem linken Vorhof über ein offenes Foramen ovale oder einen Vorhofseptumdefekt in den rechten Vorhof, dann in den rechten Ventrikel und schließlich über einen erweiterten Ductus Botalli in die Aorta. Die Koronararterien werden hauptsächlich retrograd versorgt. In Fällen mit einem Ventrikelseptumdefekt wird ein Teil des Blutes in den linken hypoplastischen Ventrikel gepreßt und fließt in die Aorta.

Eine Fibroelastose des Endokards des linken Herzventrikels fand sich nur bei einem unserer 3 Fälle vom Typ IV.

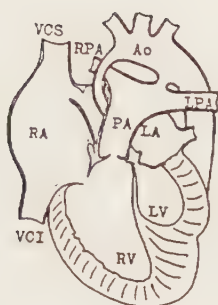


Abb. 5:

Schematische Darstellung des HLHS vom Typ IV:
Mitralatresie mit Aortenklappenstenose



Abb. 6:

Hypoplasie des linken Ventrikels bei hochgradiger
Wandverdickung (1 cm) und ausgeprägter Fibroela-
stose des Endokards.

(Fall-Nr. 41: Aortenklappenstenose mit Mitralste-
nose)

2.2. Histologisch-pathologische Befunde

Histologisch untersucht wurden Präparate des linken Ventrikels der Herzen von 53 Patienten. Dabei beobachtete man 33 Fälle mit Endokardfibroelastose des linken Ventrikels.

Am häufigsten, d.h. in 18 der 33 Fälle, das entspricht 54,54 %, trat die Endokardfibroelastose bei der Kombination Aortenklappenatresie mit Mitralklappenstenose auf (Tab. 3).

Lagen als Klappenmißbildungen eine Aortenklappenstenose mit einer Mitralklappenstenose vor, konnte in 10 von 22 Fällen eine Endokardfibroelastose diagnostiziert werden.

Die weitere Verteilung geht aus Tabelle 3 hervor.

2.2.1. Normaler Aufbau des Endokards

Das Endokard, das Herzvorhöfe und -kammern auskleidet, ist geschichtet und besteht in der obersten Schicht aus platten, polygonalen Endothelzellen. Darunter liegt eine Bindegewebsschicht mit sehr zarten Kollagenfibrillen, Fibrozyten und einzelnen glatten Muskelzellen, der eine elastisch-muskulöse, in der Dicke wechselnde Schicht folgt, die aus glatten Muskelzellen, Fibrozyten, elastischen Fasern und Membranen aufgebaut ist (Leonhardt, 1981).

Subendokardial folgt eine sehr feinfaserige, lockere Bindegewebslage mit wenigen derben elastischen Fasern. Sie enthält Blutgefäße, Fasern des Reizleitungssystems (Purkinje-Fasern) und Fibrozyten.

Anschließend folgen die Schichten der quergestreiften Herzmuskulatur (Leonhardt, 1981).

2.2.2. Die Endokardfibroelastose

2.2.2.1. Allgemeine Befunde

Bei der Endokardfibroelastose handelt es sich um eine manchmal mehrere Millimeter starke Verdickung des Endokards. Makroskopisch fällt dieses verdickte Endokard als weißlich-graue, porzellanartige oder zuckergußähnliche Schicht auf, die sich in dieser Form vor allem in der linken Herzkammer findet (Abb. 7). Im linken und rechten Vorhof und im rechten Ventrikel werden diese Veränderungen des Endokards weit weniger häufig und in geringerem Ausmaß beobachtet.

In der Literatur (Heifer, 1961; Mc Kinney, 1974; Ralf et al., 1982; Ursell et al., 1984) werden die fibrös-elastischen Endokardveränderungen bei Kindern in zwei Formen eingeteilt. Die primäre Endokardfibroelastose ist nicht mit angeborenen Herzfehlern kombiniert, während die sekundäre Endokardfibroelastose mit verschiedenartigen konnatalen Vitien einhergeht.

Bezugnehmend auf den Kontraktionszustand des linken Ventrikels wird eine Endokardfibroelastose vom kontrahierten und dilatierten Typ unterschieden.

Bei der Endokardfibroelastose vom kontrahierten Typ findet sich eine kontrahierte linke Kammer, ein kleines Ventrikellumen und eine dicke muskuläre Wand. Der rechte Ventrikel ist dilatiert und hypertrophiert. Bei der Endokardfibroelastose vom dilatierten Typ erkennt man ein weites linkes Ventrikellumen, sie ist nie mit einem hypoplastischen linken Ventrikel kombiniert. Die Ventrikelwand kann dabei dünn, normal oder verdickt sein.



Abb. 7:
Fibroelastose des Endokards bei einem Fall von
Aortenstenose mit Mitralstenose: porzellanartige
Auskleidung des gesamten linken Ventrikels

2.2.2.2. Spezielle histologische Befunde unserer untersuchten Fälle

Histologisch stellt sich die Endokardfibroelastose wie folgt dar:

In unseren Präparaten schwankte die Dicke der Fibroelastoseschicht zwischen 0,3 und 5 mm. Die normale Schichtung des Endokards ist nur mehr stellenweise erkennbar. In der subendothelialen Bindegewebsschicht sind die kollagenen und elastischen Fasern vermehrt, sie verlaufen überwiegend parallel zum Endothel (Abb. 8), abschnittsweise jedoch auch vollkommen ungeordnet (Abb. 9).

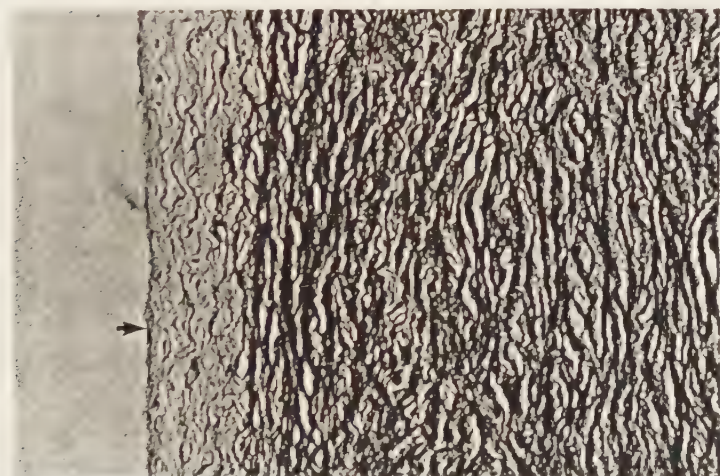


Abb. 8:
Endokardfibroelastose: Kollagene (rotbraun) und
elastische (schwarz) Fasern verlaufen parallel
zum Endothel (➡)
(Färbung: EvG, Vergrößerung: 250 x)



Abb. 9:

Endokardfibroelastose: Kollagene (rotbraun) und elastische (schwarz) Fasern verlaufen vollkommen ungeordnet.

(Färbung: EvG, Vergrößerung 250 x)

Die elastisch-muskuläre Schicht mit ebenfalls vermehrten elastischen und kollagenen Fasern ist teilweise nicht mehr genau abgrenzbar, die Fasern verlaufen parallel zur Oberfläche, aber auch stellenweise ungeordnet.

Die im allgemeinen gut abgegrenzte Endokardfibroelastose setzt sich teilweise mit strahlenförmigen Ausläufern kollagener und elastischer Fasern in das angrenzende Myokard fort (Abb. 10) und kann endokardnahe Myokardbezirke vollständig umschließen. In der Fibroelastoseschicht wie auch in den kollagenen Ausläufern sind in 9 Fällen Verkalkungsherde erkennbar, davon 6 x bei der Kombination Aortenklappenatresie/Mitralklappenstenose (Abb. 11).

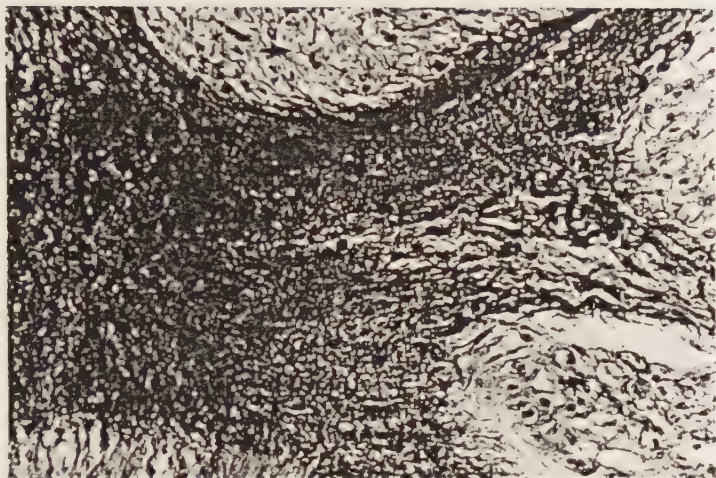


Abb. 1c:

Endokardfibroelastose: Strahlenförmige Ausläufer
 kollagener (rotbraun) und elastischer (schwarz)
 Fasern ins angrenzende Myokard (→)
 (Färbung: EvG, Vergrößerung: 400 x)

Die subendokardiale Schicht ist ebenfalls nur
 noch teilweise vom Endokard abgesetzt, häufig ist
 sie mit vermehrten, erweiterten und hyperämischen
 Gefäßen in der Fibroelastoseschicht enthalten.

2.2.3. Das Myokard

Von den 33 Fällen mit Endokardfibroelastose ist im Myokard des linken Ventrikels in 18 Fällen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte interstitielle und perivaskuläre Fibrose zu erkennen, d.h. das Myokard wird stellenweise von kollagenem Bindegewebe durchdrungen und ersetzt. Das Interstitium ist stellenweise ödematös aufgelockert, in 5 Fällen zeigen sich mononukleäre Zellinfiltrate, vor allem in der Nachbarschaft zur Fibroelastoseschicht, aber zweimal sind sie in ihr enthalten. Bei einem histologischen Präparat (Abb. 13) waren in der Nähe der von fibroelastischem Gewebe umhüllten sinusoidalen Hohlräume und im Bereich der Fibrose-manschetten kleine herdförmige Infiltrate vornehmlich von Lymphozyten und mononukleäre Zellen zu erkennen. Ferner sind in endokardnahen Myokardschichten kleine und größere Bereiche mit Anzeichen von Degeneration des Myokards wie Kernzerfall, Myolyse, vakuolige Degeneration der Muskelfasern und intrazelluläres Ödem festzustellen. In 9 Fällen waren kleine Verkalkungsherde im Myokard, aber wie auf Seite 20 bereits erwähnt, auch in der Fibroelastoseschicht zu beobachten (Abb. 11). Zweimal sahen wir ältere abgeräumte Nekrosen von Muskelfasern, die durch faserreiches Narbengewebe ersetzt waren.

Lipofuscinablagerungen waren in den Herzmuskelzellen nicht zu sehen.



Abb. 11: Endokardfibroelastose: Verkalkungsherde(→) in der Fibroelastoseschicht und im angrenzenden Myokard. (Färbung: HE, Vergrößerung: 100 x)



Abb. 12: Endokardfibroelastose: Perisinusoidal angeordnete elastische und kollagene Fasern. Sinusoid(→) (Färbung: EvG, Vergrößerung: 100 x)

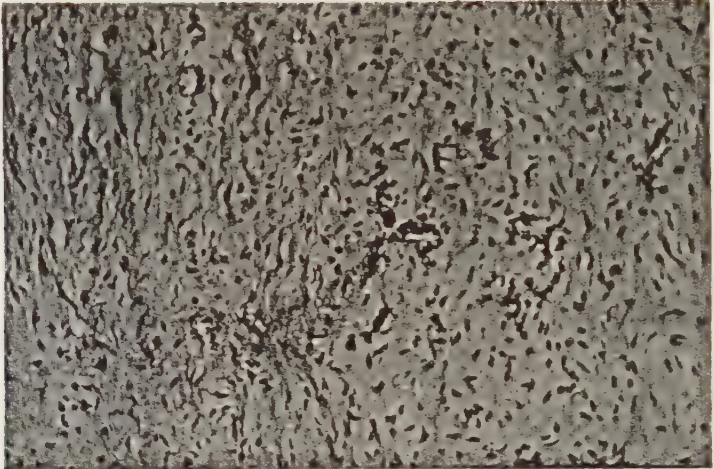


Abb. 13:

Endokardfibroelastose: Infiltrat aus Lymphozyten bzw. mononukleären Zellen in der Fibroelastoseschicht.

(Färbung: HE, Vergrößerung: 250 x)

2.2.4. Klappenveränderungen

In 10 Fällen wurde eine ödematöse Verquellung der Mitralklappen beschrieben, kombiniert mit Verklebungen, Schrumpfungen, Verdickungen und Verwachsungen der Klappenteile und hochgradiger Stenose.

In 14 histologischen Präparaten waren die Mitralklappen oder Aortenklappen angeschnitten. Im Fall Nr. 11 sah man größere Kalkeinlagerungen im Bereich des Aortenklappenringes. In 5 Fällen wurden Klappenödeme nachgewiesen. Abb. 14 zeigt eine ange-

schnittene Mitralklappe mit deutlichem interstitiellen Ödem des Myokards und ein Klappenödem ohne entzündliche zelluläre Reaktion. Auch in allen anderen angeschnittenen Herzklappengeweben konnten keine entzündlichen Infiltrate und keine Vaskularisierung nachgewiesen werden. Bei Fall Nr. 52 ist die Mitralklappe durch Neubildung von kollagenen und elastischen Fasern ebenso wie das Endokard erheblich verdickt und sklerosiert.



Abb. 14:

Mitralklappe: Deutliches interstitielles Ödem des Myokards (←) im Ansatzbereich und Klappenödem (→) ohne entzündliche zelluläre Reaktion oder Vaskularisierung des Klappengewebes
(Färbung: HE, Vergrößerung: 25 x)

2.2.5. Gefäße und Sinusoide

In den tieferen Bereichen der Fibroelastoseschicht zeigen sich zahlreiche kleine dilatier- te hyperämische, vermehrt erscheinende Kapillaren von venösem Wandbautyp. Diese Gefäße gehörten ursprünglich zur subendokardialen Schicht, liegen jedoch durch die Fibroelastose des Endokards jetzt inmitten dieser Bindegewebslage.

Auffällig erscheint die Tatsache, daß endokardnah und häufiger in den degenerierten Myokardbezirken die arteriellen und venösen Gefäße und die Kapillaren vermehrt, stark dilatiert und hyperämisch erscheinen.

Die Endokardfibroelastose greift mit kollagenen und elastischen Fasern (Abb. 10) auf das angrenzende Myokard über und umgibt manschettenförmig vor allem arterielle, aber auch venöse Gefäße.

Außerdem erscheinen im endokardnahen Myokard oftmals zahlreiche nur mit Endothel ausgekleidete Gefäße, z.T. kavernöse Spaltenräume und Hohlsysteme, angefüllt mit Erythrozyten, die man als Venolen interpretieren könnte (Abb. 15). In der Nähe dieser kapillär aufgebauten, aber wesentlich größeren Gefäße konnten in einigen Fällen vereinzelte herdförmige Rundzelleninfiltrate (v.a. Lymphozyten und mononukleäre Zellen) beobachtet werden.

Zum anderen zeigten sich ebenfalls endokardnah vielfach verzweigte, ovale bis längliche, von Endothel ausgekleidete kavernöse Hohlräume, die von einem dickeren fibroelastischen Saum manschettenförmig umhüllt wurden (Abb. 16) und von anderen Autoren (Norwood, 1980; Künzel, 1970; Gould, 1968) als persistierende Myokardsinusoide bezeichnet werden.

In unseren Schnitten konnte einmal eine Verbindung dieser sinusoidalen Hohlräume zum Ventrikellumen histologisch nachgewiesen werden (Abb. 17).

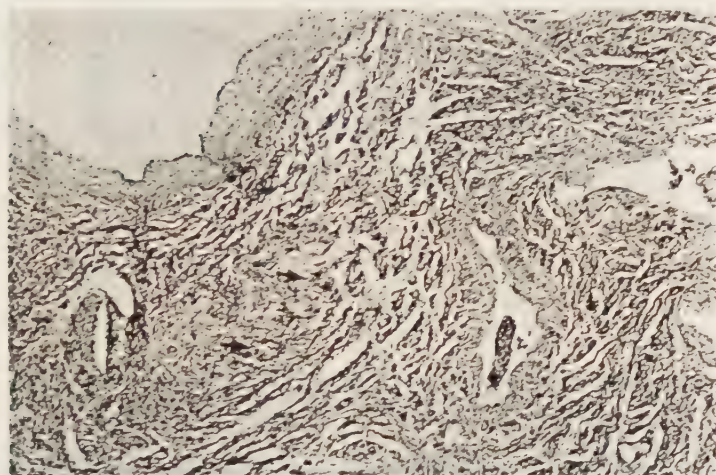


Abb. 15:

Endokardfibroelastose: Im endokardnahen Myokard oftmals zahlreiche nur mit Endothel ausgekleidete Gefäße (→), mit Erythrozyten gefüllt.

(Färbung: HE, Vergrößerung: 100 x)

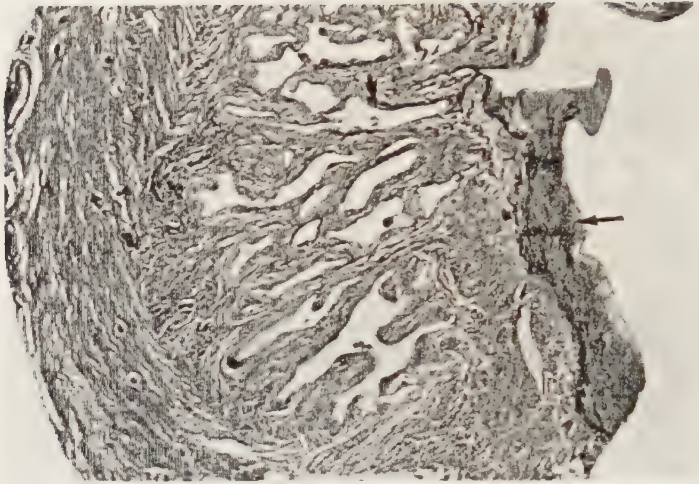


Abb. 16: Endokardfibroelastose (←): Von Endothel ausgekleidete persistierende Myokardsinusoide, die von fibroelastischem Saum (→) umhüllt werden.
(Färbung: EvG, Vergrößerung: 25 x)

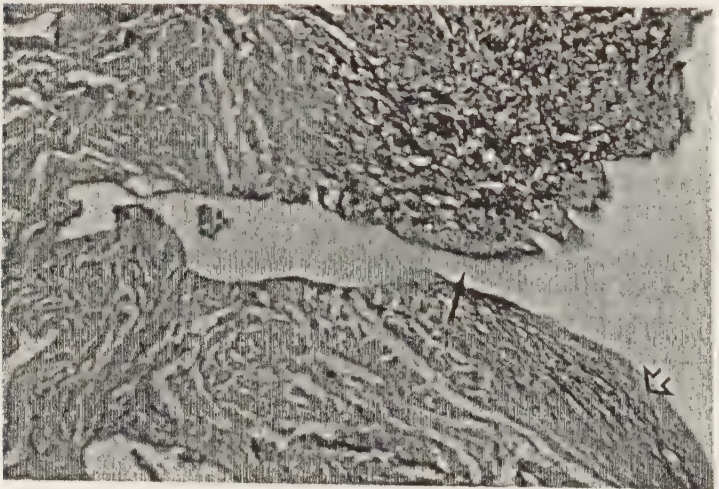


Abb. 17: Endokardfibroelastose (⇨): Verbindung(→) eines persistierenden Myokardsinusoide mit dem linken Ventrikellumen.
(Färbung: Elastica, Vergrößerung: 100 x)

2.3. Assoziierte Mißbildungen

Bei 15 Neugeborenen, das entspricht 26,3 %, trat das Hypoplastische Linksherzsyndrom kombiniert mit weiteren Mißbildungen auf (Tab. 4).

Tab. 4: Neugeborene mit HHHS kombiniert mit weiteren Mißbildungen (Abk:bs=beidseitig)

Fall-Nr.	1	7	8	17	20	26	28	33	35	42	44	48	53	54	57
Vierfingerfurche	+			+				+							
Gaumenspalte				+				+							
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte			bs					re							re
Pankreas anulare															
Duodenalatresie						+									
Malrotation d. Dünndarms						+									
Malrotation d. Dickdarms						+									
Nebenmilzen						2									
Hypospadie						+									
dysplast. Veränd. d. Nieren						+									
ulnare Deviation d. Fingerstrahlen															re
kurze Finger, hypoplast.							+								
Endphalangen															
Verlängerung d. Hände u. Füße								+							
Ohrmuscheltiefstand bds.	+	+											+	+	
tiefer Abgang des äußeren Gehörganges	+														

Tab. 4 :

Fall-Nr.	1	7	8	17	20	26	28	33	35	42	44	48	53	54	57
Fehlen des Tragusknorpels	+														
Schnabelnase mit Vorverlagerung des Septums	+														
Spitzbogengaumen	+														
tiefer Haaransatz	+														
Klinodaktylie	+														
Mikromelie d. Arme	+														
Lageanomalie d. Gallenblase	+														
abdomineller Kryptorchismus	re														
inguinaler Kryptorchismus	li														
unvollständige Lobulierung der Lunge		+													
Holoprosenzephalie		+													
Kleinhirnmißbildung															+
Megaureter		+		+											
Leistenhoden				li											li
Gastroschisis															+

Tab. 4 :

Fall-Nr.

1 7 8 17 20 26 28 33 35 42 44 48 53 54 57

Mesenterium commune +
 atypisch gelappte Leber +
 Ösophagusatresie +
 Ösophagustrachealfistel +
 zusätzl. Daumen d. re. Hand +
 Hexadaktylie Hände bs
 Hexadaktylie Füße 11
 Syndaktylie 2. u. 3. Zehe bs
 Klumpfußstellung bs
 Hüftfannendysplasie bs
 Pseudohermaphroditismus masculinus +
 Nierenagenesie + bs
 Gallenblasenagenesie +
 dysplast. Ohrmuscheln +
 hypopl. Nasenskelett +
 mongoloide Lidspaltenstellung +
 Zystennieren +

Tab. 4 :

Fall-Nr.

Atresie d. Urethra

Aplasia von Bulbus und

Tractus olfactorius bds.

Hypoplasie der Schädelknochen

Pes equinovarus bds.

Aplasia d. Gallenblase

Hernia umbilicalis

Ureteratresie

Spina bifida occulta

1 7 8 17 20 26 28 33 35 42 44 48 53 54 57

+

+

+

+

+

+

+

+

3. Klinische Aspekte

3.1. Untersuchungsgut

Von den einleitend erwähnten 57 Patientenfällen verblieben 37 Fälle, die klinisch ausgewertet werden konnten, da nur von diesen die Krankenunterlagen zu beschaffen waren.

3.2. Alter der Eltern

Bei den 37 untersuchten Fällen betrug das Durchschnittsalter der Mutter 27 Jahre, das Durchschnittsalter des Vaters 31,5 Jahre. Die jüngste Mutter war 20 Jahre, die älteste 40 Jahre. Der jüngste Vater zählte 24 Jahre, der älteste 44 Jahre (Abb. 18 und 19).

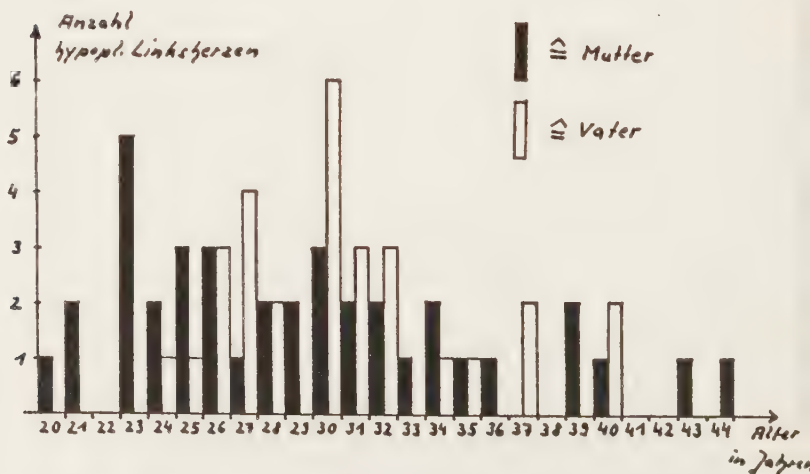


Abb. 18: Häufigkeit des HLHS in Abhängigkeit vom Alter der Eltern



3.3. Geburtenhäufigkeit und Geburtszeitpunkt

Die Geburtenhäufigkeit bei den einzelnen Müttern, die ein Kind mit HLHS zur Welt brachten, ergibt sich wie folgt:

- | | |
|------------|-----------|
| 1. Geburt: | 8 Mütter |
| 2. Geburt: | 14 Mütter |
| 3. Geburt: | 4 Mütter |
| 4. Geburt: | 3 Mütter |

Bei 2 Frauen war die Anzahl der früheren Geburten unbekannt.

Die Angaben über den Geburtszeitpunkt der Kinder mit hypoplastischem Linksherzen wurden den Krankenunterlagen entnommen:

Frauen, die eine 1. Geburt hatten:

- 7 x zum errechneten Termin
- 1 x Frühgeburt

Frauen, die eine 2. Geburt hatten:

- 7 x zum errechneten Termin
- 3 x Frühgeburten
- 4 x Geburten zu spät

Frauen, die eine 3. Geburt hatten:

- 2 x zum errechneten Termin
- 1 x Frühgeburt
- 1 x Geburt zu spät

Frauen, die eine 4. Geburt hatten:

- 1 x zum errechneten Termin
- 2 x Frühgeburten

Ein saisonales Auftreten des HLHS konnte bei unseren 57 Fällen nicht beobachtet werden.

3.4. Geburtsgewicht

Bei 34 der 37 ausgesuchten Patientenfälle ging das Geburtsgewicht aus den Krankenunterlagen hervor. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder mit HLHS betrug 3000 g (Abb. 20).

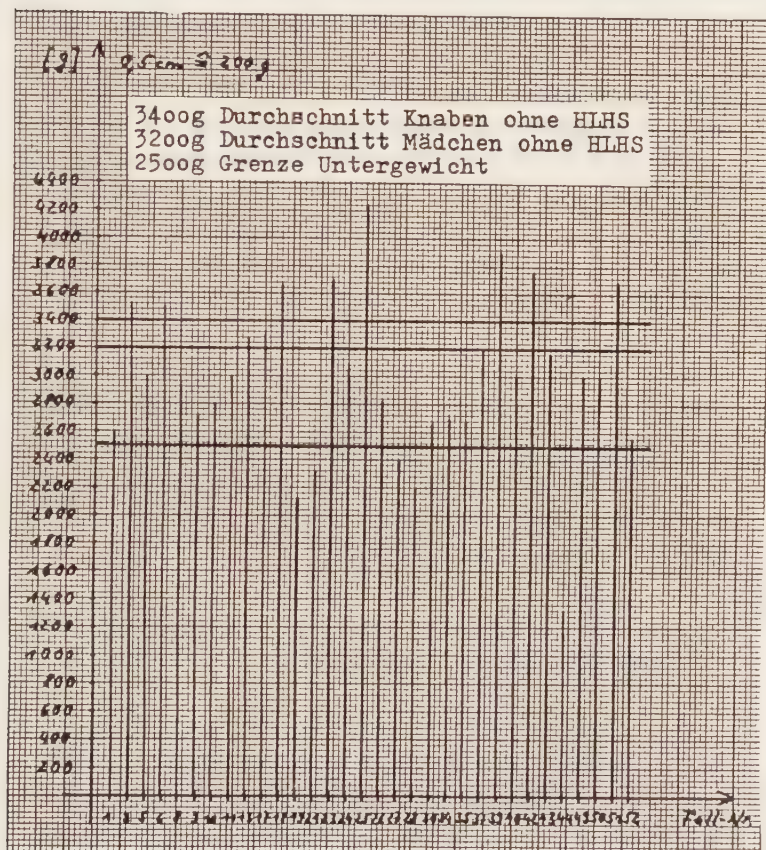


Abb. 20:

Geburtsgewicht der einzelnen Kinder mit HLHS

3.5. Klinische Symptomatik

Unmittelbar nach der Geburt waren bei den Kindern keine Auffälligkeiten festzustellen, der Großteil der Neugeborenen war lebhaft und hatte eine rosige Hautfarbe. In wenigen Fällen konnte eine leichte generalisierte Zyanose beobachtet werden.

Erst während der folgenden Lebenstage (in einem Fall erst ab dem 8. Lebenstag) traten mehr oder weniger plötzlich eine zunehmende Zyanose (periphere, zentrale, Lippen-, Schreizyanose), Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie und Lid-, aber auch generalisierte Ödeme auf. Der bei der Aufnahme befundene Status praesens zeigte die meisten Kinder in schlechtem Allgemeinzustand mit Zyanose, blaß-grau-livider Hautfarbe, Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, aber regelmäßiger Herzaktion, Leberschwellung und meist lokalen, aber auch generalisierten Ödemen. Alle Patienten wiesen eine schwere metabolische Azidose auf. Bei 9 aufgenommenen Säuglingen wurde ein Ikterus festgestellt. Die Radialispulse waren nur abgeschwächt, die Femoralispulse bei etwa der Hälfte der Kinder nicht palpierbar.

3.6. Schwangerschaftsverlauf und Erkrankungen während der Schwangerschaft

Die Angaben zum Schwangerschaftsverlauf und zu den Erkrankungen während der Schwangerschaft waren aus den Krankenunterlagen ersichtlich. Berücksichtigt wurden alle Mütter, die bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes Unregelmäßigkeiten angaben oder die während der Schwangerschaft in irgendeiner Form erkrankten und eventuell entsprechende Medikamente verordnet bekamen (Tab. 5).

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, traten bei

17 Müttern während der Schwangerschaft Unregelmäßigkeiten auf. Dabei fällt auf, daß es sich bei 8 Kindern um Frühgeburten handelt und daß bei 10 Säuglingen im Verlaufe der Schwangerschaft Komplikationen wie Blutungen, Muttermundinsuffizienz, pränatale Dystrophie u.a. nachweisbar waren. In 5 Fällen wurden den Müttern während der Schwangerschaft Medikamente verabreicht (Tab. 5).

Tab. 5:

Abkürzungen: GZ = Geburtszeitpunkt, FG = Frühgeburt, SG = Spätgeburt, NS = Nabelschnur,
MuMiß = Multiple Mißbildungen, Shir = Shirodkar

Nr.	Ge burt	GZ	frühere Fehlgeb.	Besonderheiten	SS-Verlauf	Medikamente währ.d.SS	MuMiß
1	2.	41.SSW Gest.- alter: 39 Wo	-	Unreife, NS-Umschling.	Abortus imminens im 2. Monat behandelt	Gravibinon- Injektionen, Gestanon- Tabletten, Tussipekt, Optopect	ja
2	1.	recht- zeitig	-	-	Blutungen im 2. und 3. Monat	-	nein
6	2.	SG(um 1 Wo)	-	Ikterus bei O-A-Inkongru- enz Mutter- Kind	-	-	nein

Nr.	Ge- burt	GZ	frühere Fehlgeb.	Besonderheiten	SS-Verlauf	Medikamente währ.d.SS	MuMiB
8	2.	40.SSW	-	massives Hydramnion	in den ersten 8 SSW Einnahme von Urbason weg. Asthma, in den folg. 3 Mon. Euspirax comp.	Urbason 16 mg 1 Tabl./die Euspirax comp. 1-2 Tabl./die Berotec-Spray	nein
17	2.	recht- zeitig	-	Verfärbung von Fruchtwasser und NS	von EPH-Syndrom währ. der SS	-	ja
18	3.	1969: Abort, Shir.	-	-	-	-	nein
19	2.	FG 35.SSW Abort	-	-	-	-	nein
21	3.	FG	-	-	Anämie währ.d.SS	-	nein
27	38.SSW	-	-	Fruchtwasser mekoniumhaltig gelb, NS-Um- schlingung	Risiko-SS, da Zu- stand nach Sterili- tätsbehandlung	Dyneric	nein

Nr.	Ge- burt	GZ	frühere Fehlgeb.	Besonderheiten	SS-Verlauf	Medikamente währ.d.SS	MuMiß
28	?	38.SSW	-	-	pränatale Dystrophie	-	ja
35	2.	FG					
37	1.	37.SSW	-	-	Blutung im 5. Monat	-	ja
		FG (um 1966:	-	-	-	-	ja
		1 Wo) Fehlgeb.					
		mensVII					
39	2.		-	Plazenta infarziert	-	-	nein
40	1.		-	-	im 8. Mon. Shir. wegen Muttermundinsuff., Anämie u. BSG-Erhöhg.	-	nein
42	1.		-	-	-	Natabec	ja
56	4.	FG (um 2 Wo)	-	-	Kopfschmerzen	Aspirin Kalktabl.	nein
57	2.	FG	-	Plazenta sehr klein, Plazen- tainsuff.	Gewichtsverlust u. SS-Gestose, pränatale Dystrophie	-	nein

3.7. EKG

Von 23 Säuglingen mit hypoplastischem Linksherzen lagen teils EKG-Aufzeichnungen, teils nur EKG-Befunde vor:

Bei den Säuglingen zeigte sich überwiegend ein Sinusrythmus, in 3 Fällen konnte eine Sinustachykardie beobachtet werden.

In 17 Fällen stellte man einen Rechtstyp, zweimal einen Überdrehten Rechtstyp, einmal einen Überdrehten Linkstyp fest. 13 x ergab sich ein Rechtskammerhypertrophiezeichen und bei 6 Patienten ein P-dextrocardiale. Bei 4 Säuglingen zeigte sich ein AV-Block 1. Grades.

3.8. Röntgenbefund, Herzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie

Fast bei allen Patienten sah man ein beidseits stark verbreitertes großes Herz, manchmal mit betonter rechter Kontur und abgerundeter Herzspitze. Die linke Herzseite reichte nicht selten bis zur linken Thoraxwand, der rechte Herzrand zeigte oft eine deutliche Ausbuchtung bis zur rechten Medio-klavikularlinie und darüber hinaus. Eine typische Herzfehlerform konnte jedoch nicht beschrieben werden. Die Lungengefäßzeichnung war vor allem perihilar fast bei allen Säuglingen vermehrt. In wenigen Fällen war die Herzgröße normal und die Lungengefäßzeichnung nicht vermehrt.

Bei 14 Neugeborenen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom wurde eine Herzkatheteruntersuchung mit Angiokardiographie durchgeführt.

Die Ergebnisse der durchgeführten Angiokardiographien sind in den Abbildungen 21 bis 24 dargestellt. Es wird deutlich, daß bei Mitralklappen-

atresie oder bei Aortenklappenatresie das arterialisierte Blut über das offene Foramen ovale oder einen Vorhofseptumdefekt in die rechte Herzhälfte fließt und über den weit offenen Ductus arteriosus Botalli dem Systemkreislauf Mischblut zugeführt wird.

Der Systemdruck und der Pulmonaldruck müssen ausschließlich vom rechten Ventrikel aufgebaut werden, der bei allen Neugeborenen unserer Untersuchung dilatiert und hypertrophisch war. Die Koronararterien werden retrograd über den Ductus Botalli und die hypoplastische Aorta ascendens mit Mischblut versorgt, was eine ungenügende O₂-Versorgung des Myokards zur Folge hat.

Bei unseren Säuglingen mit HLHS ergaben sich während der Herzkatheterisation erhöhte Blutdruckwerte im linken (12 - 33 mmHg) und rechten (6 - 20 mmHg) Vorhof, aber auch im linken (75/o - 210/o mmHg) und rechten (28/5 - 125/o mmHg) Ventrikel.

Abb. 21 - 24: Angiokardiographie: Richtungen
der Blutströme.

Abkürzungen: VCS=Vena cava superior, VCI=Vena
cava inferior, RPA=re. Arteria pulmonalis,
LPA=li. Arteria pulmonalis, PA=Art.pulmonalis,
Ao=Aorta, RA=rechtes Antrum, LA=linkes Antrum,
RV=rechter Ventrikel, LV=linker Ventrikel,
x = Injektionsort des Kontrastmittels
→ = Weg des Kontrastmittels

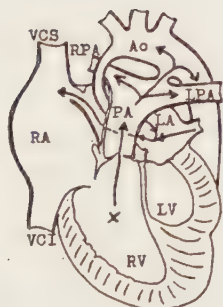


Abb. 21:
Fall-Nr. 3: HLHS vom Typ I:
Aortenklappenatresie mit
Mitralklappenatresie
(Koronarversorgung retrograd
über die Aorta)

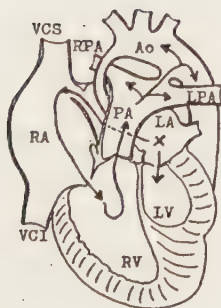


Abb. 22:
Fall-Nr. 18: HLHS vom Typ II:
Aortenklappenatresie mit
Mitralstenose
(Koronarversorgung retrograd
über die Aorta)

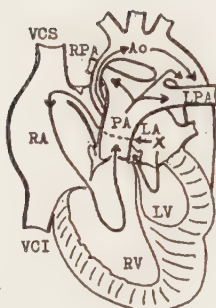


Abb. 23:
Fall-Nr. 38: HLHS vom Typ III:
Aortenklappenstenose mit
Mitralstenose

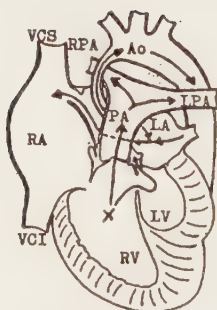


Abb. 24:
Fall-Nr. 56: HLHS vom Typ IV:
Mitralatresie mit Aorten-
klappenstenose
Ventrikelseptumdefekt

3.9. Prognose und Therapie

Die Prognose des Hypoplastischen Linksherzsyndroms ist nach den bisherigen Erfahrungen infaust.

Nach 4 Tagen waren 25, nach 14 Tagen 38, nach 21 Tagen 40 und nach 26 Tagen 42 von unseren 53 Kindern verstorben. Ein Patient lebte 1 Monat und 10 Tage, 2 wurden 2,5 Monate, einer 6 Monate und einer 7 Monate alt.

Bei keinem der Patienten unseres Untersuchungsgutes wurde der kongenitale Herzfehler operiert. Mögliche Palliativoperationen kamen nicht in Betracht, da diese entweder zu riskant waren oder keine Aussicht auf Besserung gewährten. In einem Fall wurde eine Rashkind'sche Atrioseptostomie durchgeführt, trotzdem kam das Kind nach 3 Tagen ad exitum.

Das Hypoplastische Linksherz galt bis vor wenigen Jahren noch als inoperable Fehlbildung. Sinha et al. (1968) schlugen lediglich als Palliativoperation zuerst die Schaffung eines großen Vorhofseptumdefektes und eine Bündelung und Verengung der linken und rechten Pulmonalarterie vor, um auf diese Weise den Blutfluß über den offenen Ductus Botalli zu steigern und so die Blutversorgung des Körperkreislaufes und der Koronararterien zu verbessern.

Erst seit den letzten 5 Jahren scheinen sich erfolgsversprechendere Verfahren einer operativen Korrektur abzuzeichnen.

Norwood et al. (1983) berichten von einer physiologischen Korrektur einer Aortenatresie mit Mitralatresie, hypoplastischer Aorta ascendens und hypoplastischem linken Ventrikel. Norwood et al. (1983) unterzogen ihren Patienten im Alter

von 3 Tagen zuerst einer palliativen Operation. Dabei wurde die Pulmonalarterie durchtrennt (Abb. 25). An der Aorta ascendens und am Aortenbogen erfolgte eine Längsincision (Abb. 25 B), anschließend wurde die Anastomose zwischen der proximalen Pulmonalarterie und der Aorta ascendens und dem Aortenbogen angelegt (Abb. 25 C). Zusätzlich wurde ein 4-mm-Shunt aus Polytetrafluorethylen zwischen der neuen Aorta ascendens und den Ästen der Pulmonalarterie eingesetzt, um den pulmonalen Blutfluß aufrechtzuerhalten. Abschließend wird der Ductus arteriosus Botalli durch eine Ligatur unterbrochen (Abb. 25 D) (Norwood et al., 1983).

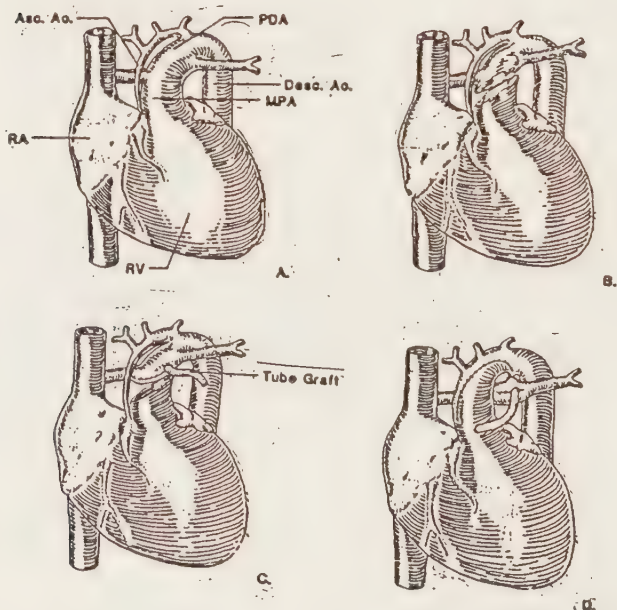


Abb. 25:
Palliativoperation beim Hypoplastischen
Linksherzsyndrom nach Norwood et al. (1983)

Im Alter von 16 Monaten erfolgte bei dem gleichen Patienten nach der palliativen die korrigierende Operation. Dabei wurde der Pulmonal- vom Körperkreislauf getrennt, indem man beide Vorhöfe so unterteilte, daß sich der linke Vorhof über die Trikuspidalklappe entleeren konnte. Vom rechten Vorhof wurde eine direkte Anastomose zu den Ästen der Pulmonalarterien gelegt (Abb. 26) (Norwood et al., 1983).

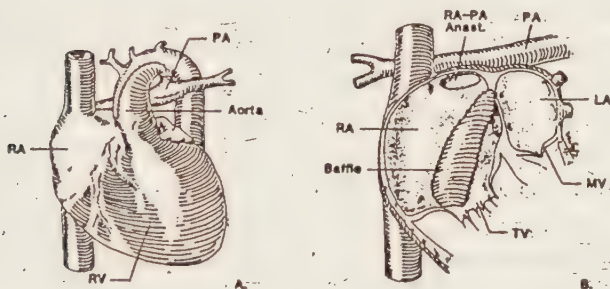


Abb. 26:

Korrigierende Operation beim Hypoplastischen Linksherzsyndrom nach Norwood et al. (1983)

Sechs Monate nach der zweiten Operation hatte sich das Kind gut entwickelt und die Autoren sprechen von ihrem Verfahren als eine Möglichkeit, die Prognose von Neugeborenen mit Aortenatresie und HLHS zu verbessern.

Jonas et al. (1986) weisen auf die Ergebnisse bei 25 Neugeborenen mit HLHS hin, die alle nach der von Norwood et al. (1983) entwickelten und von Jonas und Mitarbeiter modifizierten Methode zwischen Januar 1984 und Juli 1985 operiert worden waren.

Für diesen Zeitraum geben die Autoren für die operierten Neugeborenen eine Sterblichkeitsrate von 24 %, das entspricht 6 Kindern, an. In diesem Zusammenhang weisen Jonas et al. auf die große Bedeutung einer sorgfältigen Beatmung und medikamentösen Einstellung der Säuglinge während der Operation hin. Bezüglich der Operationstechnik fordern Jonas et al. (1986) vor allem die Schaffung eines ausreichend großen Vorhof-Septum-Defekts.

Einschränkend wird erklärt, daß noch keine Langzeitergebnisse vorlägen. In einer weiteren Untersuchung wiesen Norwood und seine Kollegen (1980) auf Erfahrungen mit neuentwickelten Palliativoperationen beim HLHS hin.

Seit 1985 werden an Neugeborenen mit HLHS auch Herztransplantationen als lebenserhaltende Operationen durchgeführt (Bailey et al., 1986).

Bailey et al. (1986) beschreiben ihre Erfahrungen mit Herztransplantationen bei 3 Neugeborenen mit HLHS.

4. Diskussion

Die Untersuchung zeigt (Tab. 1), daß 23 unserer 57 Fälle mit hypoplastischem Linksherz, das entspricht fast 41 %, in den Jahren 1969, 1971 und 1973 des Untersuchungszeitraumes von 1960 bis 1986 auftraten. 1960 bis 1968 und 1974 bis 1986, also in den anderen 22 Jahren zählte man dagegen nur 28 Fälle oder 45 %. Aus den Schwangerschaftsanamnesen der Frauen ergaben sich jedoch keinerlei Hinweise, die diese Häufung erklären könnten. Es wies nichts auf infektiöse Ursachen, Strahlenschädigungen, chemische Stoffe oder ähnliches hin, wodurch der sprunghafte Anstieg der Fälle mit HLHS in der Zeitspanne von 5 Jahren aufgehellert werden könnte.

Zu der Vermutung, ob zwischen dem Auftreten der Asiatischen Grippe und der Zunahme der Fälle von HLHS ein Zusammenhang hergestellt werden kann, läßt sich folgendes ausführen:

In der Bundesrepublik Deutschland hat es vor allem im Winter 1969/70 eine schwere Influenza-Epidemie gegeben. Diese Epidemie erfaßte ca. 70 % der Bevölkerung und wurde von einem damals völlig neuen Influenza A-Virus des Subtyps H3N2 verursacht. Der Prototyp dieses Virus war A/Hongkong/1/68. In diesem Winter gab es eine Reihe von Todesfällen, die auf die Influenza zurückgeführt wurden. Bestünde ein Zusammenhang zwischen dieser Influenza-Epidemie und dem Ansteigen der Fälle mit HLHS, so hätte man eine überdurchschnittliche Zunahme der Zahl von Neugeborenen mit HLHS im Jahre 1970 erwarten müssen. Dies war nach unserer Untersuchung nicht der Fall (Tab. 1) (Lange et al., 1977).

In der Folgezeit traten mehrere Epidemien auf, bei uns vor allem im Winter 1972/1973 und nochmals im Winter 1974/1975. Beide waren aber erheblich milder als die von 1969/1970. Die Erreger waren Nachkömmlinge (Varianten) des Stammes von 1969/1970. Eine außerordentlich mild verlaufende Epidemie wurde im Winter 1977/1978 beobachtet. Sie wurde von einem Influenza A-Virus des Subtyps H1N1 verursacht, der Prototyp hieß A/USSR/90/77. Seit dieser Zeit sind die Winter durch relativ geringe Influenza-Aktivität gekennzeichnet. Ein Winter mit extrem geringer Influenza-Aktivität war im Jahre 1986/1987.

Aufgrund dieser Fakten muß der Schluß gezogen werden, daß Influenza-Epidemien nicht ursächlich für den überproportionalen Anstieg der Zahl der Neugeborenen mit HLHS in den Jahren 1969, 1971 und 1973 sein konnten.

Deely et al. (1971) weisen in ihrer Untersuchung

von 61 Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom im New York-Hospital darauf hin, daß 70 % dieser Herzfehler in den Jahren 1965 bis 1970 beobachtet wurden. Die Autoren äußern allerdings keinerlei Vermutungen über diese Erscheinung.

Von unseren 57 untersuchten Patienten mit HLHS waren 39 männlichen und 18 weiblichen Geschlechts, das entspricht einem Verhältnis männlich/weiblich von 2,2 : 1. Bankl (1977) gibt eine Dominanz des männlichen Geschlechts von 3 : 2 an. Bei Sauer (1980) beträgt das Verhältnis 1,9 : 1. Auch Roberts (1976) beschreibt speziell bei Aortenklappenatresien und -stenosen mit HLHS ein deutliches Überwiegen der männlichen Säuglinge.

Eliot (1965) fand bei Aortenklappenatresie und bei Aortenklappenatresie mit Mitralklappenatresie, jeweils mit HLHS auftretend ein Verhältnis von 3 : 1. Auch Sinha (1968) stellte ein Überwiegen des männlichen Geschlechts beim Auftreten des HLHS fest, ebenso wie Deely (1971), der diesbezüglich ein Verhältnis von 2 : 1 angibt. Allerdings ergab sich weder in den o.g. Untersuchungen noch in unserer Studie eine Erklärung für diese Dominanz der Knaben.

53 Herzen der 57 Patienten wurden histologisch untersucht. 33 Fälle wiesen eine Endokardfibroelastose des linken Ventrikels vom kontrahierten Typ auf, davon 4 x bei Aortenatresie mit Mitralklappenatresie, 18 x bei der Kombination Aortenklappenatresie/Mitralklappenstenose, 10 x bei Aortenstenose mit Mitralklappenstenose (Tab. 3). Bei Mitralklappenatresie mit Aortenklappenstenose trat nur einmal eine Endokardfibroelastose im linken Ventrikel auf. 22 der Fälle mit Endokardfibroelastose waren Knaben, 11 waren Mädchen. Das entspricht einem Verhältnis von 2 : 1. Ebenso gibt Moller (1964) ein Überwiegen der Knaben mit 2 : 1 an.

Ralf et al. (1982) stimmen in ihrer Untersuchung über das Hypoplastische Linksherzsyndrom mit unseren Ergebnissen überein und weisen auf das besonders häufige Vorkommen der Endokardfibroelastose bei der Kombination Aortenklappenatresie/Mitralklappenhypoplasie hin. Als Erklärung kann der hohe Druck aufgeführt werden, der entsteht, wenn während der Systole die Ventrikelwand Druck auf das inkompressible Blutvolumen ausübt. Die hohen Blutdruckwerte im linken Ventrikel, die durch die Herzkatheteruntersuchung bei unseren kleinen Patienten bestätigt wurden, scheinen diese Möglichkeit zu bekräftigen. Ebenso führen Bryan et al. (1969) an, daß bei Aortenklappenatresie mit Mitralklappenstenose meist eine Endokardfibroelastose auftritt, wohingegen sie bei der Kombination Aortenklappenatresie/Mitralklappenatresie nicht, oder nach Noonan und Nadas (1958) nur sehr selten vorkommt. Ralf et al. (1982) führen aus, daß sie bei der Kombination Aortenklappenatresie/Mitralklappenatresie nie eine Endokardfibroelastose beobachten konnten. Wir in unserer Untersuchung konnten jedoch bei 10 Fällen von Aortenklappenatresie/Mitralklappenatresie 4 x eine Endokardfibroelastose des linken Ventrikels feststellen. 3 der 4 Herzen wiesen jedoch jeweils einen Vorhofseptumdefekt auf. Kanjuh et al. (1965) berichten von nur leichten Endokardverdickungen durch elastische und kollagene Fasern bei kombinierter Mitral- und Aortenklappenatresie.

Horley (1955) fand keine Aortenklappenatresie mit Endokardfibroelastose des linken Ventrikels kombiniert mit einem Ventrikelseptumdefekt. In unserer Untersuchung trat jedoch ein derartiger Fall auf. Umgekehrt konstatiert Horley (1955), gibt es demnach bei intaktem Ventrikelseptum keine Aor-

tenklappenatresie ohne Endokardfibroelastose. Diese Beobachtung konnten wir anhand unserer Fälle bestätigen.

Zu den oben genannten nicht ganz übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen der verschiedenen Autoren weist Bryan (1969) auf die Problematik der Vergleichbarkeit hin. Als Voraussetzung für Vergleichbarkeit fordert er für alle diesbezüglichen Untersuchungen, daß ein genauer Befund darüber erhoben wird, ob eine Aortenklappenatresie oder nur eine -stenose vorliegt und welcher Art die Veränderungen an der Mitralklappe sind.

Die histologischen Untersuchungsergebnisse der Endokardfibroelastose weichen bei den verschiedenen Autoren kaum voneinander ab (Bryan et al. 1969; Ralf et al. 1982; Mc Kinney 1974; Essed et al. 1975; Ursell et al. 1984; Pomerance et al. 1975; Dropmann 1967; Heifer 1961; Meitner 1961). Meitner (1961) und Dropmann (1967) geben an, daß in den strahlenförmigen Ausläufern, die vom verdickten Endokard ins benachbarte Myokard ziehen, elastische und kollagene Fasern enthalten sind. Dies entspricht auch den Beobachtungen an unseren Präparaten (Abb. 10). Heifer (1961) konstatiert, daß "in diesen Ausläufern elastische Fasern gänzlich fehlen".

Breiteren Raum in den diesbezüglichen Untersuchungen nehmen die Diskussionen um die Deutung der oben erwähnten fibroelastisch ummantelten endothel ausgekleideten Hohlräume und die endothel ausgekleideten Gefäße z.T. mit kavernösem Charakter im an die Fibroelastoseschicht angrenzenden Myokard ein. Hallmann et al. (1983) fanden hauptsächlich in den inneren Schichten des linken Ventrikelmyokards "hirschgeweihartig verzweigte Hohlräume, die von einem fibroelastischen Gewebssaum

ähnlich dem verdickten Endokard begrenzt waren und flaschenhalsähnliche Verbindungen zum Lumen des linken Ventrikels besaßen". Diese Verbindungen wurden von Hallmann et al. (1983) auch angiokardiographisch und histologisch nachgewiesen. Die Autoren äußern die Vermutung, daß es sich bei diesen festgestellten Hohlräumen um Reste von embryonalen Myokardsinusoiden handelt. Sie halten eine mechanische Ursache dieser intramyokardialen Hohlräume als auch der Endokardfibroelastose für wahrscheinlich, weil z.B. bei Aortenatresie mit Mitralklappenstenose oder normal funktionierender Mitralklappe ein hypertrophierter linker Ventrikelmuskel während der Systole einen hohen Druck auf die inkompressible Ventrikelfüllung ausübt. Als Reaktion tritt eine fibroelastische Verdickung des linken Ventrikelmyokards ein. Die Erweiterung der sinusoidalen Hohlräume führen Hallmann et al. auf den hohen diastolischen Druck zurück. Der hohe systolische und diastolische Druck stört auf diese Weise eine regelrechte Entwicklung des linken Ventrikelmyokards mit den oben genannten Folgen.

Bei den fibroelastisch ummantelten sinusoidalen Hohlräumen konnten Hallmann et al. keine typische histologische Schichtung einer Gefäßwand nachweisen. Aus diesen Gründen sind Hallmann et al. der Ansicht, daß die angesprochenen Hohlräume als persistierende embryonale Myokardsinusoiden angesehen werden müssen.

Wir schließen uns der Vermutung von Hallmann et al. an, daß es sich bei den erwähnten intramyokardialen Hohlräumen um persistierende embryonale Myokardsinusoiden handelt. Für diese Annahme sprechen folgende Punkte: Auch wir fanden bei diesen Hohlräumen in unserer Untersuchung keine typische histologische Schichtung einer Gefäßwand, son-

dern nur eine Endothelauskleidung mit umhüllender Fibroelastose. Ebenso konnten wir in einem Fall eine Verbindung eines Sinusoids mit dem linken Ventrikellumen histologisch nachweisen. Als Ursache für die Endokardfibroelastose vermuten Hallmann et al. hohen Druck durch den hypertrophierten Muskel auf das wegen einer Aortenklappenatresie inkompressible Blutvolumen. Auch in diesem Punkt stimmen unsere Untersuchungen überein. Die Herzkatheteruntersuchungen ergaben hohe systolische und diastolische Blutdruckwerte im linken und rechten Ventrikel. In allen diesen Fällen mit Aortenklappenatresie trat immer eine Endokardfibroelastose auf.

Beckman et al. (1975) betrachten die von einer Fibroelastoseschicht umgebenen endothel ausgekleideten kavernösen Hohlräume ebenfalls als Myokardsinusoide, deren Bedeutung darin liegt, bei Herzfehlern mit Linksobstruktion vor allem bei kongenitaler Aortenatresie oder -stenose mit hypoplastischem Linksherz dem Pulmonalvenenblut als alternative Abflußmöglichkeit aus dem linken Ventrikel zu dienen. Nach Beckman führt bei einer Aortenatresie kombiniert mit einer funktionierenden Mitralklappe der entstehende hohe systolische Druck dazu, daß Blut vom linken Ventrikel in die Myokardsinusoide, die mit dem Ventrikellumen über kleine Öffnungen kommunizieren, gepreßt wird. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Hallmann et al. (1983), die angiographisch nachwiesen, daß sich die Myokardsinusoide während der Diastole füllen und während der Systole entleeren. Von den Sinusoiden fließt das Blut laut Beckman entweder in die Myokardvenen, in Äste der Koronararterien oder direkt in Myokardkapillaren. Auch Gould (1968) weist beim Bestehen einer Aortenklap-

penatresie auf das Vorhandensein von Myokardsinusoïden hin, die über kleine Öffnungen im fibroelastischen Endokard mit dem linken Ventrikel in Verbindung stehen und so für einen Blutstrom zwischen Ventrikellumen und Koronararterien sorgen. Kanjuh et al. (1965) bestätigen bei Mitral- und Aortenklappenatresie das Vorkommen von Myokardsinusoïden, deren Mündungen in den linken Ventrikel er histologisch nachwies.

Beckman et al. (1975), Gould (1968) und Kanjuh et al. (1965) interpretieren die fibroelastisch ummantelten kavernösen Hohlräume als Myokardsinusoïde mit Verbindungen zu Myokardvenen, zu den Myokardkapillaren oder den Koronararterien. Histologische Nachweise solcher Verbindungen fehlen aber in den Arbeiten dieser Autoren. Auch in unseren histologischen Präparaten konnte keine Verbindung dieser Sinusoïde zu Gefäßen nachgewiesen werden. Allerdings waren unsere Präparate nicht entsprechend dieser Fragestellung angefertigt. Diese Fakten lassen jedoch die Frage zu, ob es sich bei den beschriebenen Hohlräumen um Myokardsinusoïde handeln kann. Hallmann et al. (1983) wies deren Verbindungen zum Ventrikellumen nach, weil sich diese Hohlräume während der Angiokardiographie im Verlauf der Diastole mit Kontrastmittel füllten, das während der Systole wieder zum Ventrikellumen zurückfloß. Müßte nicht bei den von Beckman, Gould und Kanjuh beschriebenen Verbindungen der Sinusoïde mit Myokardvenen, -kapillaren und Koronararterien Kontrastmittel auch diesem Weg folgen? In der Untersuchung Hallmanns et al. wurde jedoch kein derartiger Vorgang beschrieben.

O'Connor et al. (1982) untersuchten die Verbindungen zwischen Ventrikel und Koronararterien beim Hypoplastischen Linksherzsyndrom. Bezugnehmend auf

die Beschreibung von Blake et al. (1964) unterteilten O'Connor und seine Kollegen diese ventrikulokoronären Verbindungen in arterioluminale, arteriosinusoidale und arteriokapilläre Subtypen. O'Connors Untersuchung wies das gemeinsame Auftreten der drei Subtypen in allen jenen Fällen nach, wo die Aortenklappe atretisch oder stenotisch, die Mitralklappe aber durchgängig war. Dieser Nachweis der ventrikulokoronären Verbindungen läßt vermuten, daß es sich bei den beschriebenen sinusoidalen Hohlräumen doch um Myokardsinusoidale handelt.

Unsere Untersuchung war nicht geeignet, ventrikulokoronäre Verbindungen beweisend aufzuzeigen. Die histologischen Präparate, die ja nicht aufgrund dieses Aspektes angefertigt worden waren, konnten nur nach morphologischen Gesichtspunkten und eventuellen Besonderheiten beurteilt werden. Für die Wertung unserer histologischen Befunde gibt uns die Arbeit von O'Connor et al. (1982) jedoch vergleichbare Ergebnisse.

Ventrikulokoronäre Verbindungen haben wir in unseren Schnitten nicht nachweisen können. Die fibroelastoseummantelten reich verzweigten kavernösen Hohlräume, die wir in unseren histologischen Präparaten oft gesehen haben und die wir gleich anderen Autoren als Myokardsinusoiden interpretierten, entsprechen den von O'Connor et al. (1982) als Sinusoide mit Verbindung zum Ventrikellumen bezeichnete Hohlräume, in welche die nachgewiesenen ventrikulokoronären Verbindungen vom arteriosinusoidalen Typ münden. Die nur mit Endothel ausgekleideten und teilweise mit Erythrozyten gefüllten Spalten und Hohlräume, welche wir in jenen Präparaten mit Fibroelastose manchmal im verdickten Endokard und vor allem subendokardial fanden, bezeichnen O'Connor und seine Kollegen (1982) als arterioka-

kapilläre Verbindungen, die indirekt ein weitverzweigtes Netzwerk dünnwandiger kapillargroßer Gefäße im Myokard mit dem linken Ventrikellumen verbinden. Dieses Netzwerk anastomosiert einerseits über besagte arteriokapilläre Verbindungen, deren Gefäßlichtungen jedoch wesentlich größer als bei Kapillaren sind, mit den Endverzweigungen der Koronararterien, andererseits bestehen Anschlüsse an Koronarvenen des Epikards. Unsere Untersuchung weist Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Hallmann et al. (1983) und O'Connor et al. (1982) auf, die ebenso diese länglichen, endothel ausgekleideten erythrozytengefüllten Hohlräume fanden, und die wesentlich größer als Kapillaren und ohne Verbindung zur linken Herzkammer schienen. O'Connor und Mitarbeiter wiesen derartige Verbindungen jedoch nach.

Zur Diskussion der klinischen Aspekte gehen wir zunächst auf die Angaben über das Alter der Eltern von Kindern mit HLHS ein. Das Durchschnittsalter der Mutter betrug 27 Jahre, das des Vaters 31,3 Jahre. In der Literatur finden sich nur sehr selten Hinweise auf das Alter der Eltern. Bei Lumb und Dawkins (1969) war das Alter der 3 Mütter von Säuglingen mit HLHS 21, 25 und 33 Jahre. Heinonen et al. (1977) betrachten ein Alter der Mutter über 40 Jahre als Risikofaktor für kardiovaskuläre Defekte. Bei unserer Untersuchung waren bei fast 14 % unserer Neugeborenen mit HLHS die Mütter älter als 35 Jahre (Abb. 23). Das könnte als Hinweis darauf interpretiert werden, daß ab einem bestimmten Alter der Mutter auch die Wahrscheinlichkeit wächst, ein Kind mit HLHS zu gebären.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht unserer Kinder mit HLHS betrug 3000 g. Untergewicht, d.h.

weniger als 2500 g, hatten nur 5 Kinder oder 13,5 %. Von unseren 57 Kindern mit HLHS wog nur eines weniger als 2000 g bei der Geburt. Die meisten Neugeborenen waren gut entwickelt und wiesen ein normales Geburtsgewicht auf. Es ergab sich also kein Hinweis darauf, daß zwischen dem Auftreten des HLHS und dem Geburtsgewicht der Säuglinge ein ursächlicher Zusammenhang bestehen könnte.

Bei 17 Frauen, die Kinder mit einem HLHS zur Welt brachten, kam es während der Schwangerschaft zu Unregelmäßigkeiten wie EPH-Syndrom, Anämien, pränatale Dystrophie, Abortus imminens, Schwangerschaftsgestose, Blutungen und Cervixinsuffizienz (Tab. 4).

Einmal bestand von Anfang an eine Risikoschwangerschaft, weil bei der Mutter eine Sterilitätsbehandlung mit Dyneric durchgeführt worden war. Ein Abortus imminens im II. Monat wurde mit Gravibinon-Injektionen und Gestanon-Tabletten angegangen.

Eine Mutter war Asthmatikerin und nahm in den ersten 8 Schwangerschaftswochen Urbason, in den folgenden 3 Monaten Euspirax. Während der gesamten Schwangerschaft wurde das Asthma mit Berotec-Spray therapiert. Berotec ist ein Tokolytikum mit dem Wirkstoff Fenoterol. Außerdem wirkt es broncholytisch, vasodilatorisch, es steigert die Herzfrequenz, die Kontraktionskraft des Herzens ist verstärkt und sein Sauerstoffbedarf erhöht (Kuschinsky, 1981). Da beim HLHS die Blutversorgung des Myokards durch die Herzfehlbildungen behindert ist und zumeist retrograd mit Mischblut d.h. sauerstoffärmerem Blut erfolgen muß, könnte Berotec, das den Sauerstoffbedarf des Herzens erhöht, die bestehende Sauerstoffmangelversorgung des embryonalen und fetalen Myokards noch verstärken. Hypoxie wird

als ätiologischer Faktor bei Mißbildungen diskutiert und von Essed et al. (1975) als ursächlich für das Entstehen einer Endokardfibroelastose beim HLHS angeschuldigt. In unserem "Berotec-Fall" trat jedoch das HLHS ohne Endokardfibroelastose, aber mit assoziierten multiplen Mißbildungen auf.

Glucocorticoide wie z.B. das Urbason, das 6-Methyl-Prednisolon enthält, verursachen eine Nebenniereninsuffizienz, hemmen das Wachstum der Frucht und alle Reaktionen des mesenchymalen Systems (Kuschinsky et al., 1981). Aus diesen Gründen sollten Glucocorticoide nach Kuschinsky (1981) im ersten Drittel der Schwangerschaft nicht verordnet werden. Da die Herzmuskulatur mesodermaler Herkunft ist und aus dem Mesenchym der Herzplatte gebildet wird (Langman, 1980), liegt ein nachteiliger Einfluß von Glucocorticoiden auf die embryonale Kardiogenese im Bereich des Möglichen.

Mögliche Ursachen für Fehlentwicklungen des Embryos sind nach Rübsaamen (1975) auch Störungen der Schwangerschaft durch Blutungen, Unfälle, operative Eingriffe, Abtreibungsversuche oder Hormonbehandlungen zur Verhinderung eines drohenden Aborts. Um Mißbildungen am Herzen hervorzurufen, müssen diese Störungen der Schwangerschaft zum Determinationszeitpunkt der spezifischen kardiovaskulären Mißbildungen eintreten. Da die Herzentwicklung zwischen der 3. und 7. Schwangerschaftswoche stattfindet, können alle Störungen der Schwangerschaft während dieses Zeitraumes die Herzentwicklung beeinflussen. Wie oben angeführt, traten in unserer Untersuchung bei einer Frau im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat, also während der embryonalen Kardiogenese Blutungen auf. Ob dies jedoch nachteilige Auswirkungen auf die Herzentwicklung des Embryo zur Folge hatte, kann nicht nachgewie-

sen werden. Bei einer anderen Schwangeren wurde der Abortus imminens im 2. Monat, also während der embryonalen Kardiogenese, mit Hormonen behandelt, ebenso wie die Sterilität einer Patientin, die anschließend schwanger wurde und ein Kind mit HLHS gebar. Diesbezüglich wiesen Heinonen et al. (1977) nach, daß die Einnahme von weiblichen Sexualhormonen wie Östrogen und Progesteron während der Frühschwangerschaft, besonders während des 2. und 3. Monats zu Störungen der kardiovaskulären Entwicklung im Fetus führen kann. Nach dem 4. Schwangerschaftsmonat bestünde zwischen der Gabe von weiblichen Sexualhormonen und Herzentwicklungsstörungen kein Zusammenhang mehr. Hier muß auch die Tatsache Erwähnung finden, daß Frauen, die sich ihrer Schwangerschaft nicht bewußt sind, unter Umständen weiterhin orale Kontrazeptiva und somit Östrogen und Progesteron während der embryonalen Kardiogenese einnehmen und eventuell eine Herzentwicklungsstörung auslösen.

Bei 15 unserer Neugeborenen, das entspricht 26,3 % trat das HLHS kombiniert mit weiteren Mißbildungen auf. Bankl (1977) gibt den Anteil der extracardialen Fehlbildungen, verbunden mit Mitralklappenatresie und HLHS, mit über 40 % an, Okada et al. (1968) ermittelten einen Wert von 24,3 %.

Bemerkenswert ist, daß sich die multiplen äußeren und inneren Mißbildungen unserer Säuglinge nicht in eines der bekannten Syndrome wie z.B. Trisomie 21 einordnen lassen. Die Frage nach dem Einfluß genetischer Faktoren bei der Entstehung des HLHS wird in der Literatur zustimmend beantwortet. Keutel (1977) weist darauf hin, daß diese Fehlbildungen bei Geschwistern von Patienten mit HLHS häufiger (in 0,5 - 1,9 %) vorkomme als in der Gesamtbevölkerung (0,01 - 0,04 %). Er hält es für

"nicht ganz unberechtigt, das HLHS als Ausdruck einer autosomal rezessiv vererbbaeren Genmutation anzusehen" (Keutel, 1977). Child et al. (1977) geben das Wiederholungsrisiko eines HLHS bei Geschwistern mit 0,5 % oder 2 : 370 an.

Zwei Fälle scheinen die Aussage Keutels (1977) zu bestätigen. In unserem Untersuchungsgut fand sich ein Säugling mit Aortenklappenatresie, Hypoplasie der Mitralklappe, der Aorta ascendens und des linken Ventrikels. Seine 4 Jahre früher geborene Schwester starb kurz nach der Geburt an den gleichen Fehlbildungen des Herzens. Bei einem anderen Neugeborenen fand sich neben dem HLHS ein komplexes Mißbildungssyndrom mit bilateraler Nierenagenesie, Gonadendysgenesie und Fehlbildungen des Kleinhirns im Sinne eines Dandy-Walker-Syndroms. Die beobachteten Mißbildungen entsprechen dabei in weiten Bereichen den des im September 1982 verstorbenen ersten Feten der Mutter. Dabei könnte die weitgehende Übereinstimmung des Mißbildungsmusters bei beiden verstorbenen Feten der Mutter auf einen genetischen Defekt hinweisen.

Für die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Faktoren ist das Entwicklungsstadium des Embryos entscheidend. In der Embryonalperiode, das heißt in den ersten drei Monaten, werden die einzelnen Organe angelegt und entwickelt, die Zellen befinden sich in einem Stadium der intensiven Differenzierung. Deshalb sind in dieser Zeit viele teratogene Stoffe hoch wirksam. Dabei ist es nur folgerichtig, daß die Organanlage, die zum Zeitpunkt der Teratogenwirkung am empfindlichsten war, am ehesten in der Entwicklung gestört wird, also eine Mißbildung entsteht.

Der Determinationszeitpunkt einer Gehirnmißbildung wie z.B. der Anenzephalie liegt zwischen dem

23. und 25. Tag, bei Entwicklungsstörungen der Extremitäten wie z.B. Mikromelie oder Amelie liegt der Zeitpunkt der Fruchtschädigung in der 5. Woche, bei Fehlbildungen der Ohrmuscheln während der 6. Entwicklungswoche.

Da die embryonale Kardiogenese zwischen der 3. und 7. Woche stattfindet, und zwischen der 4. und 8. Woche auch die Entwicklung aller wichtigen Organe des Embryos abläuft, kann ein die Herzentwicklung schädigendes Agens ebenso die Genese der anderen Organe beeinflussen. Der hohe Prozentsatz von 26,3 % der hypoplastischen Linksherzen, die mit multiplen Mißbildungen assoziiert sind, die sich aber nicht bekannten Syndromen zuordnen lassen, stellt einen Hinweis dafür dar, daß als auslösender Faktor bei der Ätiologie des HLHS exogene Einwirkungen eine Rolle spielen könnten.

Über die Ätiologie des HLHS wurden in vielen Untersuchungen Vermutungen geäußert. Als mögliche Begründung dieser Entwicklungsstörungen werden exogene und endogene Ursachen wie Röntgenstrahlen, Hypoxie, Mangelernährung und Hypovitaminosen, chemische Wirkstoffe z.B. Medikamente, virale und bakterielle Infektionen, chromosomale und genetische Faktoren, aber auch hämodynamische Aspekte angenommen. Bis heute konnten jedoch keine sicheren ätiologischen Faktoren nachgewiesen werden.

Ionisierende Strahlen wirken teratogen (Langman, 1980). Keine der Mütter unserer Kinder mit HLHS war jedoch während der Schwangerschaft wegen medizinischer Indikation Röntgenstrahlen ausgesetzt. Sie kommen als ursprünglicher Faktor nicht in Betracht.

Experimentell lassen sich durch Hypoxie bei Versuchstieren Mißbildungen erzeugen (Pomerance, 1975; Naeye, 1962). Harh et al. (1973) ist es gelungen,

experimentell die Fehlbildungen des HLHS an Hühnerembryonen hervorzurufen, indem sie Veränderungen in der Hämodynamik des Hühnerherzens vornahmen. Ob auch beim Menschen durch Hypoxie teratogene Wirkungen erzielt werden können, ist nicht gesichert. Hypoxie als ätiologischer Gesichtspunkt für das HLHS kann in unseren Fällen nicht nachgewiesen werden, ist jedoch vorstehend (S. 66) im Zusammenhang mit der Anwendung von Berotec erwähnt worden.

In Tierversuchen konnten durch Ernährungsstörungen (z.B. Vitaminmangel, Jodmangel, Alkoholabusus) Mißbildungen hervorgerufen werden (Grebe, 1953; Doerr, 1964; Pomerance et al., 1975). Eine Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen konnte nicht nachgewiesen werden. Die Schwangerschaftsanamnesen unserer Fälle ergaben keine entsprechenden Hinweise. Ebenso wenig können Aussagen darüber gewonnen werden, ob die Mütter der Kinder mit HLHS während der Schwangerschaft starke, mäßige oder Nichtraucher waren, weil diesbezügliche Fragen zum Schwangerschaftsverlauf im Anamnesebogen nicht beantwortet wurden.

Nikotin stimuliert die Vasopressinsekretion, die durch die Wirkung auf die glatte Muskulatur zu einer Erhöhung des Blutdrucks durch Vasokonstriktion und zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes führt. Da aufgrund des hohen O_2 -Verbrauchs die Durchblutung des Uterus während der Schwangerschaft erheblich zunimmt, muß sich Nikotinabusus auf die Blutversorgung des Uterus negativ auswirken, mit eventueller Schädigung der Frucht (Kuschinsky, 1981; Schmidt et al., 1980).

Nach Kuschinsky (1981) erhöht Rauchen in der Schwangerschaft die Zahl der Frühgeburten, die Geburtsgewichte werden reduziert, die perinatale Sterblichkeit liegt über dem Durchschnitt.

Ein sicherer Zusammenhang zwischen Arzneimitteltherapie und Mißbildungen beim Embryo ist nur schwer zu beweisen. Nur bei Thalidomid und Zytostatika wurde eine teratogene Wirkung sicher nachgewiesen (Kuschinsky, 1981; Langman, 1980). Wie bereits erwähnt, wurden einige unserer Mütter von Kindern mit HLHS während der Schwangerschaft mit verschiedenen Medikamenten behandelt (Tab. 5). Aber nur in Bezug auf die Kortison-, Östrogen- und Progesteronmedikation während der Schwangerschaft ergibt sich ein Fingerzeig auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Herzfehlbildung und Arzneimitteltherapie, da sich diese Möglichkeit auch in Untersuchungen anderer Autoren herauschälte (Heinonen et al., 1977; Kuschinsky, 1981).

Die Tatsache, daß viele Fälle mit HLHS eine Endokardfibroelastose des linken Ventrikels aufwiesen (in unserem Untersuchungsgut 33 von 57 Fällen), lenkt weitere Überlegungen zur Pathogenese des HLHS in Richtung infektiöser Ursachen. Die fetale Endokarditis kommt in der Diskussion über die Ätiologie immer wieder zur Sprache. Wie unter 2.2.3. und 2.2.4. beschrieben, fanden sich in 5 Fällen entzündliche Veränderungen wie Ödeme oder zelluläre Reaktionen im Endokard oder Myokard, fünfmal fanden wir Herzklappenödeme ohne entzündliche zelluläre Reaktion (Abb. 14). Könnte man diese als Indiz für eine entzündliche Ursache wie z.B. eine fetale Endokarditis werten, die eine fibroelastische Verdickung des Endokards zur Folge hatte? Dagegen spricht die Tatsache, daß keine unserer untersuchten Herzklappen eine entzündliche zelluläre Reaktion oder Vaskularisierung aufwies und die Klappen keinerlei Auflagerungen und normale Konturen zeigten. Für eine fetale Endokarditis als Ursache im Fall Nr. 42 sprechen größere fleckförmige Verkäl-

kungen im Endokard und Myokard, die mit hochgradiger ödematöser Verdickung der Aortentaschen und der Mitralsegel kombiniert waren. Diese Endokarditis hätte im letzten Drittel der Schwangerschaft ablaufen müssen, da nach Doerr (1964) der Fetus erst ab dem 7. Monat in der Lage ist, eine "konventionelle entzündliche Reaktion" mit Exsudat und zellulärer Reaktion zu produzieren. In den Schwangerschaftsanamnesen der Mütter der Kinder mit HLHS ergab sich jedoch kein Hinweis darauf, daß sich die Frauen während dieser Zeit mit Röteln, Zytomegalie-Viren, Herpes-simplex-Viren, Mumps, Hepatitis, Masern, Poliomyelitis, Windpocken, Asiatische Grippe, Echo-Viren, Coxsackie-Viren, Toxoplasma infiziert hätten. Dies schließt jedoch die Möglichkeit von sogenannten "stummen Infekten" bei den Schwangeren nicht aus. Heifer (1961), Meitner (1961) und Gaissmaier et al. (1972) weisen in ihren histologischen Fallbeschreibungen auf das Fehlen von Entzündungsanzeichen im Myo- und Endokard hin und schließen deshalb eine fetale Endokarditis als Ursache der Endokardfibroelastose aus.

Mc Kinney (1974) führt aus, daß in einigen Fällen herdförmige chronische Entzündungsmerkmale im Myokard gesehen wurden, dies aber ungewöhnlich sei. Mc Kinney hält deshalb eine mechanische Ursache der Endokardfibroelastose für wahrscheinlicher. Auch Kanjuh et al. (1965) fanden in 4 von 14 histologisch untersuchten Fällen von Mitralklappenatresie Anzeichen einer Entzündung im Epi- und Myokard, die er aber nicht ätiologisch interpretiert.

Heifer (1961) beschreibt einen speziellen Fall einer Endokardfibroelastose mit Aorten- und Mitralklappenstenose und hypoplastischem linken Ventrikel. Er sieht die kongenitale Endokardfibroelasto-

se zunächst als exogen provozierte Dysplasie (Hyperplasie) an, und schließt in diesem Fall einen Zusammenhang mit einer infektiösen Erkrankung der Mutter mit einem infektiös-toxischen Einfluß auf die Endokardentwicklung in der frühen Fetalperiode nicht aus. Wie bereits erwähnt, haben wir keinen Zusammenhang zwischen Infektionen während der Schwangerschaft und dem HLHS nachweisen können. Andere exogene Noxen während der Embryonalperiode mit Einfluß auf die Herzentwicklung sind nicht ausgeschlossen.

Nach Heifer (1961) könnte eine Endokardfibroelastose jedoch ebenso als in der frühen Fetalperiode entstandene endogene und primäre Dysplasie betrachtet werden, die auch die Aorten- und Mitralklappe fibrotisch verändert und somit erst sekundär Klappenstenosen verursacht. Als Bestätigung für diesen Aspekt führt Heifer charakteristische histologische Veränderungen wie z.B. Verquellung und scholligen Zerfall der kollagenen und elastischen Fasern des Endokards an. Diese primären Endokard- und Klappenveränderungen führen sekundär intrauterin zu degenerativen Erscheinungen im Myokard. Heifer folgert daraus, daß primär die Entwicklung des elastischen Systems im zweiten Schwangerschaftsdrittel gestört wird und dies die Ursache für eine Endokardfibroelastose, verbunden mit anderen Herzfehlbildungen sei. Entzündliche Relikte sind nach Heifer dabei nicht zu beobachten, da der Fetus erst ab dem 7. Monat in der Lage sei, entzündliche zelluläre Reaktionen zu erzeugen.

Die Frage, ob die Endokardfibroelastose beim HLHS eine primäre Störung darstellt, kann auch in unserer Untersuchung nicht geklärt werden. Wir fanden bei der Durchsicht der histologischen Präparate viele mit Heifer übereinstimmende Befunde wie

z.B. degenerative Veränderungen der Herzmuskelfasern, Nekrosen, bindegewebigen Ersatz des Myokards (reine Fibrose ohne elastische Elemente) und Kalkablagerungen. Dies läßt auch für uns den Schluß zu, daß es sich beim HLHS mit Endokardfibroelastose primär um eine Störung der Endokardentwicklung im zweiten Schwangerschaftsdrittel handeln könnte und die weiteren Herzfehlbildungen als sekundäre Folge aufzufassen wären. Dagegen spricht jedoch die Tatsache, daß bei unseren Fällen mit Herzklappenstenosen und -atresien nur in einem Fall die Mitralklappe durch Neubildung von kollagenen und elastischen Fasern erheblich verdickt und sklerosiert war. Auch beim HLHS ohne Endokardfibroelastose versagt die These einer sekundären Entstehung von Klappenfehlern durch eine Endokardfibroelastose.

Roberts et al. (1976) heben die Bedeutung des Ventrikelseptums hervor. In ihrer Arbeit über 73 Fälle von Aortenklappenatresie erwies sich der linke Ventrikel immer hypoplastisch, wenn das Ventrikelseptum intakt war. Lag ein Ventrikelseptumdefekt vor, war der linke Ventrikel normal entwickelt. Roberts et al. bezweifeln die Angaben anderer Untersuchungen, worin Fälle von Aortenatresie mit Ventrikelseptumdefekt und hypoplastischem linken Ventrikel beschrieben werden. Und wenn in Ausnahmefällen ein Ventrikelseptumdefekt nachgewiesen wurde, so könne kein bedeutender Blutstrom durch den Ventrikelseptumdefekt fließen. Unsere Analyse ergab aber ebenfalls einen Fall von Aortenklappenatresie mit Ventrikelseptumdefekt und hypoplastischem linken Ventrikel. Wie die Angiographie in diesem Fall zeigte, bestand auch ein deutlicher Blutstrom zwischen den beiden Ventrikeln durch den Ventrikelseptumdefekt hindurch.

Künzel und Ziegert (1970) beschreiben einen Fall einer angeborenen Aortenklappenatresie mit Anastomosen zwischen Koronararterien und linkem Ventrikel. Sie bezeichnen die Klappenatresie, hervorgerufen durch eine Noxe unbekannter Art, als primäre Störung und die ebenfalls vorhandene Hypoplasie der Aorta ascendens, des linken Ventrikels und der Mitralklappe als Folgen mangelhafter Blutfüllung.

Lumb und Dawkins (1960) sehen eine Atresie der Mitralklappe als kausal für das Entstehen des HLHS an. Zusammen mit einer Aortenklappenatresie müßten diese Klappenfehler zu einer Entwicklungsstörung des linken Ventrikels führen. Die Autoren führen aus, daß die Ursache für diese Fehlbildung in der frühen Fetalzeit liegen muß, wenn beide Ventrikel noch sehr klein sind, das Ventrikelseptum jedoch bereits ausgebildet ist. Welcher Art diese Ursache sein könnte, bleibt jedoch unausgesprochen.

Hier sei nochmals auf die Arbeit von Harh et al. (1973) verwiesen, der durch Veränderungen an der Mitralklappenöffnung von Hühnerembryonenherzen die Hämodynamik des Blutflusses störte und auf diese Weise experimentell Entwicklungsstörungen des Herzens wie beim HLHS hervorrief.

Auch Jung et al. (1973) sehen hämodynamische Faktoren als grundlegend für die Entstehung des HLHS an. Sie wiesen wie Künzel et al. (1970) darauf hin, daß primär eine Störung in den Blutstromwegen des Herzens vorliegt, z.B. eine Atresie oder Stenose der Mitralklappe, verursacht durch Nichtanlage oder Fehlentwicklung unbekannter Genese. Dies führe zu einer Reduzierung des Blutstromes durch die nachgeschalteten Herzteile, die eine Hypoplasie des linken Ventrikels, der Aorta ascendens und des Aortenbogens zur Folge hat.

Dies steht im Einklang mit Görttlers Ergebnis-

sen (1956), der konstatiert, "daß hämodynamische Faktoren lediglich formal-, nicht kausalgenetisch für die Entstehung angeborener Herzfehler wichtig sind." Anhand der Mitoseraten differenzierte er zeitlich verschiedene Wachstumszonen an embryonalen Hühnerherzen. Weil Zonen mit hoher Mitoserate anfälliger gegen Noxen jeglicher Art sind, ordnet Görttler schließlich den teratogenetischen Determinationsperioden bestimmte Mißbildungsgruppen zu und stellt die Beziehung zur menschlichen Herzentwicklung her. Dabei hebt er heraus, daß es bei schädigenden Einflüssen auf das menschliche Embryoherz in der 6. Fetalwoche vorwiegend zu Hypoplasien einzelner Herzabschnitte, Stenosen oder Atresien komme. Wir sind bereits im Rahmen dieser Diskussion auf die Bedeutung der teratogenetischen Determinationsperioden und den Einfluß exogener Noxen eingegangen und haben einige Hinweise aufgezeigt, welche die Argumentation Görttlers (1956) stützen könnten.

Lev et al. (1963) vermuten im fetalen Verschuß des Foramen ovale und dem damit verbundenen verminderten Durchflußvolumen des linken Herzens den Grund für einen geringeren Wachstumsreiz, der einen hypoplastischen linken Vorhof und Ventrikel bedingt. Diese Theorie halten wir für nicht wahrscheinlich, da in unserer Untersuchung in 32 Fällen durch die Sektion ein offenes Foramen ovale nachgewiesen werden konnte. Auch Pomerance et al. (1975) führen aus, daß das HLHS normalerweise mit einem offenen Foramen ovale auftritt und verneinen daher die These, daß ein fetaler Verschuß des Foramen ovale für das HLHS ursächlich sein könnte.

Doerr (1942) bezeichnet die rudimentäre linke Kammer mit Aortenklappenatresie und -stenose beim HLHS als "hochgradige Entwicklungshemmung der lin-

ken Kammer- und der aortalen Bulbustruncushälfte, die linke ventrikuläre Antimere war also primär vorhanden, aber primär unterentwickelt angelegt worden".

Ralf et al. (1982) sehen als Ursache des HLHS mit Endokardfibroelastose "eine zu geringe Proliferation im Anlagegebiet des embryonalen linken Ventrikels als die primäre Mißbildung an". Die Autoren äußern sich jedoch nicht über die Genese der Klappenatresien und -stenosen, der Hypoplasie oder Atresie der Aorta, obwohl diese Fehlbildungen zum Erscheinungsbild eines HLHS gehören. Ebenso gehen Ralf et al. nicht auf die möglichen Ursachen dieser Proliferationsstörung ein.

Dropmann (1976) deutet die Pathogenese der Endokardfibroelastose als Folge einer chronischen koronaren Mangeldurchblutung, verursacht z.B. durch eine Aortenklappenatresie oder -stenose, wobei sich der Kammerfüllungsdruck nur zum Teil auf die Koronararterien übertragen kann. Zudem wird in der subendothelialen Herzmuskelschicht, die ja ebenso vom Koronarsystem versorgt wird (Schütz, 1956), die Blutströmung durch den intramuralen Kompressionsdruck in der Systole behindert, d.h. die innerste Herzmuskelschicht des linken Ventrikels ist überwiegend auf die diastolische Durchblutung angewiesen. Diese Behinderungen äußern sich subendokardial in einer Mangeldurchblutung mit allmählichem Untergang von Herzmuskelzellen, die anschließend durch fibrös-elastisches Bindegewebe ersetzt werden. Wir können diese Theorie weder bestätigen noch widerlegen. Wir fanden subendokardial ebenfalls untergehendes Herzmuskelgewebe. Ob dieser Untergang jedoch primär der Endokardfibroelastose oder einer Mangeldurchblutung zuzuschreiben ist, konnte noch nicht geklärt werden.

Essed et al. (1975) stimmen Johnson (1952) zu, der ebenfalls die mangelnde Sauerstoffversorgung der subendokardialen Muskelschichten des linken Ventrikels aufgrund der Mangeldurchblutung, verursacht durch eine Verkürzung der Diastolendauer oder eine Erhöhung des diastolischen Druckes, für die Entstehung einer Endokardfibroelastose beim HLHS für bedeutsam hält.

Andere Autoren (Hallmann et al., 1983; Bryan et al., 1969; Mc Kinney, 1974; Black-Schaffer, 1957) weisen auf mechanische Ursachen für die Entstehung einer Endokardfibroelastose beim HLHS hin. Nach Hallmann et al. (1983) wird beim HLHS mit funktionierender Mitralklappe und Ausflußbehinderung in Form einer Atresie ein hoher Druck auf das im linken Ventrikel befindliche inkompressible Blutvolumen ausgeübt. Dieser durch die isometrische Kontraktion des hypertrophierten Herzmuskels erhöhte systolische Druck bewirkt eine hohe mechanische Belastung der Ventrikelwand, was reaktiv zur Entwicklung einer Endokardfibroelastose im linken Ventrikel führt. Die Herzkatheteruntersuchungen einiger unserer Patienten ergaben ebenfalls hohe systolische Blutdruckwerte. Eine Auswirkung des Blutdrucks auf die Entstehung einer Endokardfibroelastose kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Bryan und Oppenheimer (1969) sehen die Entwicklung einer Endokardfibroelastose beim HLHS mit Aortenklappenatresie und funktionierender Mitralklappe als Schutzreaktion, womit eine Erweiterung des linken Ventrikels verhindert werden soll, die aufgrund des hohen Druckes in der linken Herzkammer eintreten würde. Sie sind der Überzeugung, daß nur mechanische Faktoren bei der Pathogenese der Endokardfibroelastose beim HLHS eine Rolle spielen.

"The presence or absence of ventricular endocardial fibroelastosis can usually be attributed to obvious hemodynamic factors. Diffuse ventricular endocardial fibroelastosis occurring with congenital valvular defects is due to mechanical factors, and there is no reason to postulate anoxia, infection, or unknown environmental agents to account for its occurrence." (Bryan et al., 1969).

Abschließend sei erwähnt, daß die Frage der Ätiologie des HLHS und der Endokardfibroelastose nach wie vor nicht schlüssig beantwortet werden kann. Wie in obiger Diskussion angeführt, werden in der medizinischen Literatur unter anderem exogene und endogene Einflüsse, die fetale Endokarditis, Klappenfehler, mechanische Ursachen, Sauerstoffmangelversorgung des Myokards, Bildungs- und Entwicklungsstörungen als mögliche Ursachen angeführt. Auch unsere Untersuchung ergab nur Hinweise, jedoch keinen Schritt in eine bestimmte Richtung. Angemerkt sei noch, daß für weitere diesbezügliche Untersuchungen noch konkretere Erhebungen der Schwangerschaftsanamnesen nützlich wären.

5. Zusammenfassung

Als Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) wird heute ein Komplex von charakteristischen Herzfehlbildungen definiert, die in einer Unterentwicklung des linken Vorhofes, des linken Ventrikels, einer Atresie oder Stenose der Aorten- und Mitralklappen und einer Hypoplasie der Aorta ascendens bestehen (Sinha et al., 1968; Bankl, 1977).

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit 57 Fällen von HLHS im Sektionsgut des Pathologischen Instituts München von 1960 - 1986. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 24.893 Sektionen durchgeführt.

Im Untersuchungszeitraum traten im Durchschnitt 2,1 Fälle mit HLHS pro Jahr auf. Bemerkenswert ist, daß in den Jahren 1969, 1971 und 1973 23 Fälle oder 40,35 % und damit überproportional viele Kinder mit HLHS geboren wurden. Bei unseren 57 untersuchten Patienten mit HLHS ergab sich eine Dominanz des männlichen Geschlechts von 2,2 : 1.

Es fanden sich 10 Fälle von Aortenklappenatresie mit Mitralklappenatresie, 22 Fälle von Aortenklappenatresie mit Mitralklappenstenose, ebenfalls 22 Fälle von Aortenklappenstenose mit Mitralklappenstenose und 3 Fälle von Mitralklappenatresie mit Aortenklappenstenose.

Eine Endokardfibroelastose des linken Ventrikels fand sich bei 33 unserer 57 Patienten mit HLHS, am häufigsten, d.h. achtzehnmal trat die Endokardfibroelastose bei der Kombination Aortenklappenatresie mit Mitralklappenstenose auf.

In unseren Präparaten schwankte die Dicke der Fibroelastoseschicht zwischen 0,3 und 5 mm. In der subendothelialen Bindegewebsschicht sind die kol-

lagenen und elastischen Fasern vermehrt, sie verlaufen überwiegend parallel zum Endothel, abschnittsweise auch ungeordnet. Die Endokardfibroelastose setzt sich mit strahlenförmigen Ausläufern kollagener und elastischer Fasern in das angrenzende Myokard fort. In der Fibroelastoseschicht wie auch in den intramyokardialen Faserausläufern waren in 9 Fällen Verkalkungsherde erkennbar. Subendokardial fanden sich häufig vermehrte erweiterte und hyperämische Gefäße.

Im Myokard der linken Ventrikel mit Endokardfibroelastose war in 18 Fällen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte interstitielle und perivaskuläre Fibrose zu erkennen. Das Interstitium war häufig ödematös aufgelockert, in 5 Fällen zeigten sich interstitiell lymphozytäre bzw. mononukleäre Zellinfiltrate.

In endokardnahen Myokardschichten zeigten sich bei den 33 Fällen mit Endokardfibroelastose Bereiche mit atrophisierten Herzmuskelfasern, in 9 Fällen sahen wir kleine Verkalkungsherde, zweimal ältere Nekrosen mit abgeräumten Muskelfasern.

Endokardnah waren die arteriellen und venösen Gefäße und die Kapillaren vermehrt, dilatiert und hyperämisch. Die Endokardfibroelastose greift mit kollagenen und elastischen Fasern auf das angrenzende Myokard über und umgibt manschettenförmig vor allem arterielle, aber auch venöse Gefäße. Außerdem erscheinen im endokardnahen Myokard zahlreiche nur mit Endothel ausgekleidete Venolen, größer als Kapillaren und angefüllt mit Erythrozyten. Zum anderen zeigten sich ebenfalls endokardnah vielfach verzweigte, ovale bis längliche, von Endothel ausgekleidete sinusoidale Blutgefäße, die von einem dickeren fibroelastischen Saum manschettenförmig umhüllt wurden und die mit dem Ventrikel-

lumen in Verbindung stehen.

Pathologische Veränderungen der Herzklappen zeigten sich in 10 Fällen als ödematöse Verquellung der Mitralklappen- und Aortenklappen, kombiniert mit Verklebungen und Schrumpfungen der Klappenrudimente. Als histologische Besonderheit sah man einmal Kalkeinlagerungen im Bereich des Aortenklappenringes. In keinem der untersuchten Klappengewebe konnten floride entzündliche zelluläre Infiltrate oder vaskularisierte Bezirke nachgewiesen werden.

Die histologischen Untersuchungsergebnisse der Endokardfibroelastose weichen bei den verschiedenen Autoren kaum voneinander ab. Breiteren Raum in den diesbezüglichen Untersuchungen nehmen die Diskussionen um die Deutung der sinusoidalen Hohlräume im Myokard ein. Die meisten Autoren vermuten, daß es sich bei diesen sinusoidalen Hohlräumen um Reste von embryonalen Myokardsinusoiden handelt.

Als Gründe für das Auftreten einer Endokardfibroelastose beim HLHS werden mechanische Ursachen wie z.B. der hohe systolische Blutdruck diskutiert, vor allem bei der Kombination Aortenklappenatresie/Mitralklappenhypoplasie, aber auch Infektionen wie z.B. die fetale Endokarditis oder eine primäre Störung der Endokardentwicklung werden erwähnt.

Bei 15 unserer 57 Neugeborenen war das Hypoplastische Linksherzsyndrom mit weiteren Mißbildungen kombiniert ohne Hinweis auf chromosomale oder genetische Syndrome (z.B. Trisomien etc.).

Bei der Berücksichtigung der klinischen Aspekte wurden das Alter der Eltern, die Geburtenhäufigkeit, der Geburtszeitpunkt und das Geburtsgewicht näher betrachtet. Das Durchschnittsalter der Mütter mit HLHS-Kindern betrug 27 Jahre, das Durchschnittsalter der Väter 31,5 Jahre.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder mit HLHS belief sich auf 3000 Gramm.

Die klinische Symptomatik zeigte bei den Kindern unmittelbar nach der Geburt keine Auffälligkeiten. Erst während der folgenden Lebenstage traten Zyanose, Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, Leberschwellung und Ödeme auf.

Außerdem wurden EKG- und Röntgenbefunde, angiokardiographische Ergebnisse und Herzkatheteruntersuchungen ausgewertet. Röntgenologisch sah man ein beiderseits stark verbreitertes Herz, die Lungengefäßzeichnung war bei fast allen Säuglingen vermehrt. Bei der Angiokardiographie wurde deutlich, daß die Blutversorgung des großen Kreislaufs vor allem über das offene Foramen ovale und den offenen Ductus Botalli erfolgen muß. Der Systemdruck und der Pulmonaldruck müssen ausschließlich vom rechten Ventrikel aufgebaut werden, der bei allen Neugeborenen unserer Untersuchung dilatiert und hypertrophisch war. Bei der Herzkatheteruntersuchung ergaben sich erhöhte Blutdruckwerte im linken und rechten Vorhof, aber auch im linken und rechten Ventrikel.

Die klinischen Aspekte wurden unter ätiologischen Gesichtspunkten, das HLHS betreffend, diskutiert. Ein Alter der Mütter über 35 Jahre wird als eventueller ätiologischer Faktor angesprochen. Keine Hinweise ergaben sich zwischen dem Auftreten des HLHS und dem Geburtsgewicht der Säuglinge.

Bei 17 Frauen, die Kinder mit einem HLHS zur Welt brachten, kam es während der Schwangerschaft zu Unregelmäßigkeiten oder Erkrankungen. In diesem Zusammenhang wird ein möglicher Einfluß von Medikamenten wie Berotec, Urbason und Dyneric auf die embryonale Kardiogenese angesprochen. Die Bedeutung des Determinationszeitpunktes der spezifischen

cardiovasculären Mißbildungen und des Entwicklungsstadiums des Embryos in Bezug auf die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Faktoren wird aufgezeigt.

Darüberhinaus wurden als mögliche ätiologische Ursachen für das HLHS exogene und endogene Ursachen wie Röntgenstrahlen, Hypoxie, Mangelernährung, Hypovitaminosen, chemische Wirkstoffe, virale und bakterielle Infektionen, chromosomale und genetische Faktoren, aber auch hämodynamische Aspekte angeführt und besprochen. Es ergaben sich lediglich Hinweise für eine ätiologische Bedeutung beim Auftreten des HLHS durch Anwendung der Medikamente Kortison, Östrogen und Progesteron, die einer Erwähnung bedürfen. Außerdem scheinen übereinstimmende Mißbildungsmuster bei Geschwistern mit HLHS auf einen genetischen Defekt hinzuweisen.

Die verschiedenen Ergebnisse anderer Autoren zur Ätiologie des HLHS und der Endokardfibroelastose werden wiedergegeben und diskutiert.

Die Prognose des Hypoplastischen Linksherzsyndroms ist nach den bisherigen Erfahrungen infaust. Auf Palliativ- und korrigierende Operationsmöglichkeiten nach verschiedenen Autoren wird eingegangen. Seit 1985 werden an Neugeborenen mit HLHS auch Herztransplantationen durchgeführt.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Ache-Ebelt, Heidrun; Bein, G.:
Das Syndrom des hypoplastischen linken Herzens
- ein akutes Problem in der Neugeborenenperiode.
Mschr. Kinderheilk. 125:451-452 (1977)
- 2) Bailey, L., Leonhard; Nehlsen-Cannarella, L.,
Sandra; Doroshow, W., Robin; Jacobson, G.,
John; Martin, D., Robert; Allard, W., Martin;
Hyde, R., Manly; Dang Bui, H., Rose; Petry,
L., Eugene:
Cardiac Allotransplantation In Newborns As
Therapy For Hypoplastic Left Heart Syndrome.
The New England Journal of Medicine
315:949-951 (1986)
- 3) Bankl, Hans:
Congenital Malformations of the Heart and
Great Vessels.
Baltimore - Munich 1977
- 4) Bankl, Hans:
Wiener Beiträge zur Pathogenese angeborener
Herzfehler.
Zbl. allg. Path. 116:390-395 (1972)
- 5) Bass, John, L.; Ben Shachar, Giora; Edwards,
Jesse, E.:
Comparison of Mode Echocardiography and Patho-
logic Findings in the Hypoplastic Left Heart
Syndrome.
The American Journal of Cardiology 45:79-86
(1980)

- 6) Beckman, Charles, B.; Moller, James, H.;
Edwards, Jesse, E.:
Alternative Pathways to Pulmonary Venous Flow
in Left-sided Obstructive Anomalies.
Clinicopathologic Correlations 52:509-517 (1975)
- 7) Benzing, George; Schubert, William; Hug, George;
Kaplan, Samuel:
Simultaneous Hypoglycemia and Acute Congestive
Heart Failure.
Circulation XL:209-216 (1969)
- 8) Bizza, P.:
Beiträge zu den Mißbildungen des Herzens.
Virchows Archiv für Patholog. Anatomie und
Physiologie und für Klinische Medizin
309:514-537 (1942)
- 9) Black-Schaffer, B.:
Infantile endocardial fibroelastosis.
Arch. Path. 63:281 (1957)
- 10) Blecher, S., R.:
Left Heart Hypoplasia With Associated Anomalies.
Brit. Heart J. 24:801-804 (1962)
- 11) Boemke, Friedrich; Schmidt, Hans-Joachim:
Untersuchungen über Herzmuskelveränderungen
bei kongenitalen Herzfehlern.
Virchows Archiv 319:613-629 (1951)
- 12) Brandt, M.:
Über eine komplexe Herzmißbildung mit Aorten-
ventrikel und sog. Korrigierter Transposition
der großen Gefäße.
Zbl. allg. Path. 110:560-563 (1967)

- 13) Breining, H.:
Massenverhältnisse des Herzens bei erworbenem
Herzklappenfehler.
Zbl. allg. Path. 118:212-217 (1974)
- 14) Breining, H.:
Massenverhältnisse des Herzens bei angebore-
nen Herzfehlern.
Zbl. allg. Path. 118:203-211 (1974)
- 15) Bryan, Charles, S.; Oppenheimer, Ella, H.:
Ventricular Endocardial Fibroelastosis.
Arch. Path. 87:82-86 (1969)
- 16) Bühlmeier, K.:
Angeborene Herzfehler als Ursache kardialer
Notfallsituationen bei Neugeborenen.
Mschr. Kinderheilk. 126:303-306 (1978)
- 17) Child, A., H.; Kratzer, W.; Sauer, U.;
Williamson, E.:
A family study of hypoplastic left heart
syndrome.
European Journal of Cardiology 5/3:303 (1977)
- 18) Chuaqui, J., B.; Bersch, W.:
The Periods of Determination of Cardiac
Malformations.
Virchows Archiv Abt. A Path. Anat.
356:95-110 (1972)
- 19) Dalichau, H.; Hügel, W.:
Chirurgische Behandlung angeborener Herz-
fehler.
Mschr. Kinderheilk. 127:179-191 (1979)

- 20) Deely, William, J.; Ehlers, Kathryn, H.;
Levin, Aaron, R.; Engle, Mary, Allen:
Hypoplastic Left Heart Syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 121:168-175 (1971)
- 21) Doerr Wilhelm:
Über Mißbildungen des menschlichen Herzens
mit besonderer Berücksichtigung von Bulbus
und Truncus.
Virchows Archiv 310:304-368 (1942)
- 22) Doerr, W.:
Prinzipien der Pathogenese angeborener und
erworbener Herzfehler.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift
94:1097-1134 (1964)
- 23) Dropmann, Klaus:
Zur Pathogenese der Fibroelastose des kind-
lichen Herzens.
Zbl. allg. Path. 110:3045 (1967)
- 24) Eckner Friedrich, A., O.; Brown, Barry, W.;
Davidson, Donald, L.; Glagov, Seymour:
Dimensions of Normal Human Hearts.
Arch. Path. 88:497-507 (1969)
- 25) Edwards, J., E.:
Pathology of left ventricular outflow tract
obstruction.
Circulation 31:586-599 (1965)
- 26) Eliot, R., S.; Shone, J., D.; Kanjuh, V., I.;
Ruttenberg, H., D.; Carey, L., S.; Edwards, J., E.:
Mitral Atresia. A study of 32 cases.
Amer. Heart J. 70:6 -22 (1965)

- 27) Essed, C., E.; Klein, H., W.; Krediet, P.:
Coronary and Endocardial Fibroelastosis of
the Ventricles in the Hypoplastic Left and
Right Heart Syndromes.
Virchows Archiv A Path. Anat. and Histol.
308:87-97 (1975)
- 28) Farrer-Brown, Geoffrey:
Farbatlas der Herzkrankheiten.
Stuttgart 1980
- 29) Freedom, R., M.:
Atresia or hypoplasia of the left atrioventri-
cular and/or ventriculo-arterial junction.
in: Anderson, Robert; Macartney, J., Fergus;
Shinebourne, Elliot; Thynon, Michael:
Pediatric Cardiology, Edinburgh, London,
Melbourne, New York, 1987, p. 737-764
- 30) Friedberg, Charles, K.:
Diseases of the Heart.
London 1966
- 31) Friedman, S.; Murphy, L.; Ash, R.:
Aortic atresia with hypoplasia of the left
heart and aortic arch.
J. Pediat. 38:354 (1951)
- 32) Friedman, S.; Murphy, L.; Ash, R.:
Congenital mitral atresia with hypoplastic
nonfunctioning left heart.
Amer. J. Dis. Child. 90:176 (1955)

- 33) Frisch, H.; Hammerer, I.; Bichler, F.;
Umach, P.:
Thrombo-embolischer Verschluß der Aorta as-
cendens bei hypoplastischem Linksherz-Syndrom.
Mschr. Kinderheilk. 126:49-51 (1978)
- 34) Gaissmaier, U.; Apitz, J.:
Klinik und Pathologie des hypoplastischen
Linksherzsyndroms.
Zeitschrift für Kreislaufforschung
61:1003-1018 (1972)
- 35) Goerttler, Klaus:
Die Stoffwechseltopographie des embryonalen
Hühnerherzens und ihre Bedeutung für die
Entstehung angeborener Herzfehler.
Verh. d. Dt. Ges. f. Path. 40:181-185 (1956)
- 36) Gould, S., E.:
Pathology of the Heart and Blood Vessels.
Springfield 1968
- 37) Grebe, H.:
Zur Ätiologie fetaler Mißbildungen.
Verh. d. Dt. Ges. f. Path. 36:395-402 (1953)
- 38) Hallmann, U.; Mocellin, R.; Gössner, W.;
Bühlmeyer, K.:
Ungewöhnliche Kontrastmittelverteilung im
linksventrikulären Myokard bei Säuglingen
mit hochgradiger valvulärer Aortenstenose
und Endokardfibroelastose. Pathologisch-morpho-
logische Befunde.
Z. Kardiol. 72:675-680 (1983)

- 39) Harh, Jung, Y.; Paul, Milton, H.; Gallen, William, J.; Friedberg, David, Z.; Kaplan, Stanley:
Experimental Production of Hypoplastic Left Heart Syndrome in the Chick Embryo.
The American Journal of Cardiology
31:51-56 (1973)
- 40) Hausdorf, G.; Grävinghoff, L.; Sieg, K.; Keck, E., W.:
Linksventrikulärer Thrombus bei hypoplastischem Linksherzsyndrom: echokardiographische Diagnose.
Z. Kardiol. 73:66-69 (1984)
- 41) Heifer, U.:
Zur Endokardfibro(elasto)se am Neugeborenenherzen.
Zbl. allg. Path. 102:367-377 (1961)
- 42) Heinonen, Olli, P.; Slone, Dennis; Monson, Richard, R.; Hook, Ernest, B.; Shapiro, Samuel:
Cardiovascular Birth Defects And Antenatal Exposure To Female Sex Hormones.
The New England Journal of Medicine
296:67-70 (1977)
- 43) Hilgenberg, F.; Diekmann, L.; Reploh, H., D.; Kojima, N.; Bender, F.:
Familiäre Häufung angeborener Herzfehler.
Münch. Med. Wschr. 100:86-90 (1967)
- 44) Horley, J., F.:
Foetal Fibroelastosis.
Brit. Med. J. 1:765-768 (1955)

- 45) Johnson, F., R.:
Anoxia as a cause of endocardial fibro-
elastosis in infants.
A. M. A. Arch. Path. 54:237-247 (1952)
- 46) Jonas, A., Richard; Lang, Peter; Hansen,
Dolly; Hickey, Paul; Castaneda, R., Aldo:
First-stage palliation of hypoplastic left
heart syndrome.
J. Thorac Cardiovasc Surg 92:6-13 (1986)
- 47) Kanjuh, Vladimir, I.; Eliot, Robert, S.;
Edwards, Jesse, E.:
Coexistent Mitral and Aortic Valvular Atresia.
The American Journal of Cardiology
15:611-621 (1965)
- 48) Kerl, H.:
Frequenz und Typen der Herz-Gefäßmißbildungen
in einem großen Obduktionsgut.
Verh. d. Dt. Ges. f. Path. 51:253-256 (1967)
- 49) Keutel, J.:
Hypoplastisches Linksherz-Syndrom.
Med. Klin. 72:1416 (1977)
- 50) Künzel, W.; Ziegert, D.:
Kombination einer angeborenen Aortenklappen-
atresie mit Anastomosen zwischen Koronar-
arterien und linkem Ventrikel.
Zbl. allg. Path. 113:38-43 (1970)
- 51) Kuschinsky, Gustav; Lüllmann, Heinz:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und
Toxikologie.
Stuttgart 1981

- 52) Kyrielleis, Chr.:
Über normales und pathologisches Wachstum
des Herzens im Kindesalter.
Verh. d. Dt. Ges. f. Path. 55:474-478 (1971)
- 53) Kyrielleis, Chr.:
Über das Wachstum der Querschnittsfläche
menschlicher Herzkammern.
Verh. d. dt. Ges. f. Path. 59:471 (1975)
- 54) Kyrielleis, Chr.:
Herzhypertrophie und Atrophie bei angeborenen Herzfehlern.
Herz/Kreislauf 13:158-163 (1981)
- 55) Lange, Werner:
Antigenvariationen der Influenza A-Viren und
ihre Bedeutung für die Influenza-Überwachung.
Sonderdruck aus "Bundesgesundheitsblatt",
20. Jahrg., Nr. 21, 305-307 (1977)
- 56) Lange, W.; Schudrowitz, Ch.; Werner, J;
Köhler, H.:
Virologische und serologische Untersuchungen
zum Auftreten von Varianten des Influenza
A-Virus (H3N2) in Berlin (West).
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 239,
425-436 (1977)
- 57) Lange, W.; Schudrowitz, Ch.; Masihi, K., N.:
Laboratoriumsuntersuchungen zum Verhalten der
Influenza A-Viren im Winter 1977/78.
Sonderdruck aus "Bundesgesundheitsblatt",
22. Jahrg., Nr. 9, 77-82 (1979)

- 58) Langman, Jan:
Medizinische Embryologie.
Stuttgart 1980
- 59) Leonhardt, Helmut:
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des
Menschen.
Stuttgart 1980
- 60) Lequieme, L.; Moumit, J.; Polis, O.:
The Role of Environment in the Aetiology
of Congenital Heart Diseases.
Zeitschrift für Kreislaufforschung
59:559-567 (1970)
- 61) Lev, M.; Arcilla, R.; Rimoldi, H., J., A.;
Licata, R., H.; Gasul, B.:
Premature Narrowing or Closure of the Foramen
Ovale.
Amer. Heart. J. 65:638-647 (1983)
- 62) Lumb, George; Dawkins, W., A.:
Congenital Atresia of Mitral and Aortic Valves
With Vestigial Left Ventricle (Three Cases).
Amer. Heart J. 60:378-387 (1960)
- 63) Mc Kinney, Brian:
Pathology of the Cardiomyopathies.
London 1974
- 64) Meitner, E., R.:
Über die rudimentäre linke Herzkammer.
Acta Morph. Acad. Sci. Hung. 11:81-84 (1962)

- 65) Meitner, E., R.:
Die angeborenen Herzfehler in ihren Beziehungen zur Metamerie und Antimerie des Herzschauches.
Virchows Arch, path. Anat. 336:115-121 (1962)
- 66) Meitner, E., R.:
Über die Fibroelastosis endocardii.
Zentralblatt f. Allg. Path. 102:256-262 (1961)
- 67) Miller, Graham, A., H.:
Aortic Atresia. Diagnostic Cardiac Catheterization in the First Week of Life.
British Heart Journal 33:367-369 (1971)
- 68) Moller, J., H.; Lucas, R., V.; Adams, P.;
Anderson, R., E.; Jorgans, J.; Edwards, J., E.:
"Endocardial fibro-elastosis. A clinical and anatomic study of 47 patients with emphasis on its relationship to mitral insufficiency.
Circulation 30:759-772 (1964)
- 69) Naeye, Richard, L.:
Perinatal Vascular Changes Associated With Underdevelopment Of The Left Heart.
Amer. J. Path. 41:287-295 (1962)
- 70) Noonan, J., A.; Nadas, A., S.:
The hypoplastic left heart syndrome: An analysis of 101 cases.
Pediat. Clin. North America 5:1029 (1958)

- 71) Norwood, William, I.; Kirklin, James, K.;
Sanders, Stephen, P.:
Hypoplastic Left Heart Syndrome: Experience
With Palliative Surgery.
The American Journal of Cardiology 45:87-91
(1980)
- 72) Norwood, William, I.; Lang, Peter; Hansen,
Dolly, D.:
Physiologic Repair Of Aortic Atresia-
Hypoplastic Left Heart Syndrome.
The New England Journal of Medicine
308:23-26 (1983)
- 73) O'Connor, William, N.; Cash, James, B.;
Cottrill, Carol, M.; Johnson, Gregory, L.;
Noonan, Jaqueline, A.:
Ventriculocoronary Connections In Hypoplastic
Left Hearts: An Autopsy Microscopic Study.
Circulation 66:1078-1086 (1982)
- 74) Okada, Ryoza; Johnson, David; Lev, Maurice:
Extracardial Malformations Associated With
Congenital Heart Disease.
Arch. Path. 85:649-657 (1968)
- 75) Olsen, E., J.:
The Pathology of the Heart.
Stuttgart 1974
- 76) Pomerance, Ariela; Davies, Michael, J.:
The Pathology of the Heart.
London 1975

- 77) Ralf, G.; Steding, G.; Seidl, W.; Dische, R.;
Breier, C.; Bachmann, M.:
Das Hypoplastische Linksherzsyndrom und die
Endokardfibroelastose vom kontrahierten und
dilatierten Typ.
Verh. d. Dt. Ges. Path. 66:482 (1982)
- 78) Roberts, J., T.:
A case of congenital aortic atresia with
hypoplasia of ascending aorta, normal origin
of coronary arteries, left ventricular hypo-
plasia and mitral stenosis.
Am. Heart J. 12:448 (1936)
- 79) Roberts, William, C.; Perry, Lowell, W.;
Chandra, Roma, S.; Myers, Gene, E.; Shapiro,
Stephen, R.; Scott, Lewis, P.:
Aortic Valve Atresia: A New Classification
Based on Necropsy Study of 73 Cases.
The American Journal of Cardiology
37:753-756 (1976)
- 80) Ruckes, J.; Weber-Causé, A.:
Untersuchungen über die Muskelstärke des lin-
ken und rechten Herzventrikels bei Föten, Früh-
geborenen, Neugeborenen und Kleinkindern.
Verh. d. Dt. Ges. f. Path. 51:170-175 (1967)
- 81) Ruckman, Roger, N.; Van Praagh, Richard:
Anatomic Types of Congenital Mitral Stenosis:
Report of 49 Autopsy Cases With Consideration
of Diagnosis and Surgical Implications.
The American Journal of Cardiology
42:592-601 (1978)

- 82) Rübsaamen, H.:
Menschliche Mißbildungen durch Eibettstörungen
in der Frühschwangerschaft.
Verh. d. Dt. Ges. f. Path. 42:257-260 (1957)
- 83) Sauer, U.; Gittenberger-de Groot, A., C.;
Geishauser, M.; Bühlmeyer, K.:
Coronary arteries and myocardial vascularisation
in the hypoplastic left heart syndrome
(Abstr.).
19th Annual General Meeting of the Europ. Ass.
Paediat. Cardiol., Amsterdam, 4.-7. May, 1982,
Abstract Book.
- 84) Sauer, Ursula:
The hypoplastic left heart (HLH) syndrome.
in: Graham, Gerald; Rossi, Ettore (Hrsg.):
Heart Disease in Infants and Children.
London 1980
- 85) Schmidt, R., R.; Thews, G.:
Physiologie des Menschen.
Berlin 1980
- 86) Schöber, J., G.; Bühlmeyer, K.:
Das Neugeborene mit Herzfehler - diagnostisches
und therapeutisches Vorgehen.
Mschr. Kinderheilk. 132:387-390 (1984)
- 87) Schütz, E.:
Über den Einfluß des intraventrikulären systolischen
Druckes auf die Coronardurchblutung.
Z. Kreislaufforschung 45:708 (1956)

- 88) Schulz, Dale, M.; Giordano, David, A.:
Hearts of Infants and Children.
Archives of Pathology 74:78-85 (1962)
- 89) Sinha, Sachchida, N.; Rusnak, Stuart, L.;
Sommers, Herbert, M.; Cole, Roger, G.;
Muster, Alexander, J.; Paul, Milton, H.:
Hypoplastic Left Heart Syndrome.
The American Journal of Cardiology
21:166-173 (1968)
- 90) Solisch, P.:
Die kongenitale Atresie des Aortenostiums
ohne Links-Rechts-Shunt.
Zbl. allg. Path. 105:152-256 (1964)
- 91) Stoermer, J.; Hentrich, F.:
Neuere Gesichtspunkte bei der Untersuchung
und Behandlung von Säuglingen und Kindern mit
angeborenen Herz- und Gefäßanomalien.
Mschr. Kinderheilk. 132:2-5 (1984)
- 92) Tilch, Günter:
Mißbildungen des Herzens und der großen
Gefäße unter 19622 Obduktionen.
Zbl. allg. Path. 111:260-271 (1968)
- 93) Ursell, Philip; Neill, Catherine, A.;
Anderson, Robert, H.; Ho, Siew, Y.; Becker,
Anton, E.; Gerlis, Leon, M.:
Endocardial fibroelastosis in neonates with-
out significant aortic stenosis.
British Heart Journal 51:492-497 (1984)

- 94) Van Meurs-van Woezik, Hilde; Klein, Hans,
Werner:
Calibres of Aorta and Pulmonary Artery in
Hypoplastic Left and Right Heart Syndromes:
Effects of Abnormal Bloodflow?
Virchows Archiv A. Path. Anat. and Histol.
364:357-364 (1974)
- 95) Vogt, J.; Rupprath, G.; Rahlf, G.;
Schmitz, L.; Beuren, A., J.:
Ein- und zweidimensionale echokardiographi-
sche Befunde beim Hypoplastischen Linksherz-
Syndrom (HLHS).
Mschr. Kinderheilk. 130:490-493 (1982)
- 96) Weinberg, Arthur, G.; Bolande, Robert, P.:
The Liver in Congenital Heart Disease.
Amer. J. Dis. Child. 119:390-395 (1970)
- 97) Weinberg, M., Paul; Chin, J., Alvin; Murphy, D.,
John; Pigott, D., John; Norwood, I., William:
Postmortem Echocardiography and Tomographic
Anatomy of Hypoplastic Left Heart Syndrome
After Palliative Surgery.
Am. J. Cardiol. 58:1228-1232 (1986)
- 98) Wenner, Otto:
Beiträge zur Lehre der Herzmißbildungen.
Virchows Archiv f. Path. Anatomie und Physio-
logie und für klinische Medizin
196:127-168 (1909)
- 99) Zschoch, H.:
Zur Statistik angeborener Herz- und Gefäß-
mißbildungen.
Zbl. f. allg. Path. u. Path. Anat.
100:426-431 (1960)

7. Anhang

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus Remberger herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausfertigung meiner Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. Christoph Döhlemann aus der Kinderklinik der Universität München für seine wertvolle Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Pathologischen Instituts der Universität München bedanken, vor allem bei Frau Döhle, Herrn Hampe, Frau Loussos und Frau Wagner, die mir alle in freundlichster Weise behilflich waren.

Schließlich gilt mein Dank auch meiner Frau Rosemarie, die mir bei der Ausfertigung dieser Arbeit mit der Schreibmaschine die größte Hilfe war.

Lebenslauf

Am 14.7.1951 wurde ich als zweiter Sohn von Engelbert Breitenladner und seiner Ehefrau Therese, geb. Weideneder, in Burghausen, Kreis Altötting, geboren.

1957 trat ich in die Johannes-Heß-Volksschule in Burghausen ein. 1961 bis 1972 besuchte ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Aventinus-Gymnasiums in Burghausen und legte hier 1972 meine Reifeprüfung ab.

1973 bis 1979 studierte ich für das Höhere Lehramt an Gymnasien an der Ludwig-Maximilians-Universität München und an der Technischen Universität München die Fächer Geographie, Englisch und Sport.

Im Sommersemester 1979 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich am 14.8.1985 das Staatsexamen bestand und am 22.8.1985 die Approbation als Zahnarzt erhielt.

Seit dem 13.9.1980 bin ich mit Rosemarie Breitenladner, geb. Dallinger verheiratet.

1870

At the first meeting of the Board of Directors, held on the 1st day of January, 1870, the following resolutions were adopted: That the Board of Directors be authorized to raise the sum of \$100,000, in such manner as they may deem proper, for the purpose of purchasing land for the establishment of a college for the education of the colored people of this State. That the Board of Directors be authorized to lease, or purchase, or otherwise acquire, such land as may be deemed proper, for the purpose of establishing a college for the education of the colored people of this State. That the Board of Directors be authorized to sell, or otherwise dispose of, such land as may be deemed proper, for the purpose of establishing a college for the education of the colored people of this State. That the Board of Directors be authorized to do all such other and various acts and things as may be deemed proper and expedient for the purpose of carrying into effect the objects and purposes of the said Act.

